

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

HISTAMINFREISETZUNG BEI SCHWEIN, HUND UND MENSCH
BESTIMMUNGSMETHODEN UND BEURTEILUNG UNTER
EXPERIMENTELLEN UND KLINISCHEN BEDINGUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HANS-JÜRGEN REIMANN
aus Rastenburg

1974

Marburg 1973

Druck von GÖRICH & WEIERSHÄUSER in Marburg

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

HISTAMINFREISETZUNG BEI SCHWEIN, HUND UND MENSCH
BESTIMMUNGSMETHODEN UND BEURTEILUNG UNTER
EXPERIMENTELLEN UND KLINISCHEN BEDINGUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

HANS-JÜRGEN REIMANN

aus Rastenburg

Marburg 1973

Druck von GÖRICH & WEIERSHÄUSER in Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philippps-Universität Marburg am 22.2.1974
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. W. Lorenz
Correferent: Prof. Dr. med. H. Mensel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODIK	5
2.1. Material	
2.2. Experimentelle Modelle	7
2.2.1. Histaminfreisetzung durch 48/80 beim Schwein	7
2.2.2. Lebertransplantation beim Schwein	11
2.2.3. Perfusion bei der isolierten Schweine- leber	13
2.2.4. Histaminfreisetzung durch Cremophor El beim Hund	14
2.2.5. Histaminfreisetzung beim Menschen	14
2.2.5.1. Probanden und Versuchsanordnung	14
2.2.5.2. Histamininfusionen	17
2.3. Bestimmungsmethoden für Histamin in Geweben und Körperflüssigkeiten	18
2.3.1. Extraktion von Histamin aus Geweben und Körperflüssigkeiten zur fluorometrischen Bestimmung	18
2.3.2. Isolierung von Histamin aus Extrakten von Geweben und Körperflüssigkeiten	19
2.3.2.1. Ionenaustauschchromatographie an Dowex 50	19
2.3.2.2. Butanol-Extraktionsmethode	20
2.3.2.3. Kombinierte Methode	20
2.4. Bestimmung von Histamin im menschlichen Blutplasma	21
2.4.1. Vorbereitung des Ionenaustauschers	23
2.4.2. Verwendung verschiedener Leerwerte	23

	Seite
2.5. Identifizierung von Histamin	24
2.5.1. Eine modifizierte kombinierte Methode zur Isolierung von Histamin aus Plasma, Vollblut und Geweben zur <i>praeparativen</i> Gewinnung von Histamin	24
2.5.2. Identifizierung von Histamin im biologischen Test	25
2.5.3. Identifizierung von Histamin anhand des Fluoreszenzspektrums	25
2.5.4. Dünnschichtchromatographie	28
2.5.5. Enzymatischer Abbau durch Diaminoxydase und Histaminmethyltransferase	28
2.6. Bestimmung der Mastzelldichte im Gewebe	30
2.6.1. Toluidinblaufärbung	30
2.6.2. Doppelfärbung, Hämalan-Eosinfärbung	31
2.6.3. Bestimmung der Mastzelldichte im Gewebe	31
2.7. Statistik	31
 3. ERGEBNISSE	
3.1. Bestimmung von Histamin in Schweineblut und Schweineorganen und Identifizierung von Histamin in deren Extrakten	32
3.2. Histamingehalte in Geweben verschiedener Säugerarten	35
3.3. Histaminfreisetzung beim Schwein	40
3.3.1. Histaminfreisetzung durch 48/80	40
3.3.1.1. Biologische Reaktionen und klinische Symptome der Histaminfreisetzung durch 48/80 bei jungen Schweinen	40
3.3.1.2. Vollblut und Plasmahistaminspiegel nach Injektion von 48/80 beim jungen Schwein	43
3.3.1.3. Histamingehalt in Geweben des jungen Schweines nach Injektion von 48/80	45
3.3.2. Pharmakologische Wirkung von Histamin beim Schwein	50
3.3.3. Histochemische Besonderheiten der Mastzellen des Schweines	50

	Seite
3.3.4. Histaminfreisetzung beim Schwein während orthotoper homologer Lebertransplantation	54
3.3.4.1. Histaminspiegel während der Lebertransplantation in Plasma und Vollblut von Spender und Empfänger vom Operationsbeginn bis zur anhepatischen Phase	54
3.3.4.2. Plasmahistaminspiegel während der Lebertransplantation beim Empfänger von der anhepatischen Phase bis zum Ende der Operation	58
3.3.5. Histaminfreisetzung bei isolierter Leberperfusion	60
3.4. Histaminfreisetzung beim Hund durch Cremophor El	62
3.4.1. Histaminspiegel in Vollblut und Gewebe nach Injektion von Cremophor El	62
3.4.2. Klinische Symptome beim Hund nach Injektion von Cremophor El	
3.4.3. Pathologisch-anatomische Befunde am Hund nach Injektion von Cremophor El	
3.4.4. Mikroskopische Befunde	68
3.4.5. Quantitative histologische Befunde: Veränderung der Mastzell-dichte nach Injektion von Cremophor El	68
3.5. Histaminfreisetzung beim Menschen durch Narkotika	72
3.5.1. Plasmahistaminspiegel bei Infusion von Histamin und seine Beziehung zu Herzfrequenz und Blutdruck	72
3.5.2. Histaminfreisetzung durch Propandiol und Thiopental	74
3.5.3. Histaminfreisetzung nach Methohexital	78
3.5.4. Histaminfreisetzung durch Plasmasubstitute	82
4. DISKUSSION	86
5. ZUSAMMENFASSUNG	99
6. LITERATUR	101

1. EINLEITUNG:

1910 entdeckten ACKERMANN und KUTSCHER sowie BARGER und DALE Histamin im pflanzlichen Organismus. Seit dieser Zeit hat das biogene Amin immer wieder Interesse gefunden. Dies ist in den starken pharmakologischen Wirkungen zu sehen, wie Blutdrucksenkung im peripheren Kreislauf, Kontraktion der glatten Muskulatur und Stimulierung der Sekretion exokriner Drüsen des Verdauungstraktes, was eine physiologische und pathophysiologische Bedeutung dieser Substanz nahelegt. Bisher hat sich Histamin jedoch einer endgültigen Aufklärung seiner physiologischen Funktionen erfolgreich entzogen. Die Gründe hierfür sind in dem ubiquitären Vorkommen zu suchen, in der großen Zahl von zellulären Aminspeichern, den Schwierigkeiten, Enzyme der Histaminbildung und -inaktivierung nachzuweisen, sowie im Fehlen genügend wirksamer und spezifischer Antagonisten, wie es z. B. Atropin im Falle des Azetylcholins darstellt. Die Frage nach der physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung des Histamins bei Mensch und Tier kann vor allem durch die Bestimmung der Histaminfreisetzung in Geweben oder Flüssigkeiten angegangen werden. Bedient man sich dieser Technik, treten Probleme auf, die die Antwort sehr komplizieren:

1. Die Schwierigkeit einer spezifischen Histaminmessung in Körperflüssigkeiten oder Geweben mit sehr niedriger Histaminkonzentration.
2. Die Schwierigkeit zu entscheiden, welche Veränderungen der Histaminkonzentrationen physiologisch signifikant sind, die im Plasma oder im Gesamtblut oder diejenigen im Gewebe.
3. Die Schwierigkeit, die Resultate der Histaminliberierung von einer Species auf die andere zu übertragen, da hinsichtlich Mastzell- oder Nichtmastzellhistaminspeichern viele Artverschiedenheiten bestehen.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf dem Gebiet der Histaminbestimmung und -freisetzung, die bei drei Species, nämlich Schwein, Hund und Mensch, untersucht wurden.

1. Das Schwein hat in den letzten Jahren als Laboratoriums-Tier immer mehr Bedeutung erlangt (BUSTAD und Mc CLELLAN, 1965, 1966). Die Probleme der Lebertransplantation werden bevorzugt bei dieser Species untersucht (CALNE et al., 1967, 1967a; TERBLANCHE et al., 1968; MIKAILOFF und CALNE, 1969). Auch hat die Anwendung der extrakorporalen Schweineleber-Perfusion in der Behandlung des Leberkomas bereits klinische Bedeutung erlangt (LISEMANN, 1966, 1970; ABOUNA et al., 1969; ZIMMERMANN et al., 1970).

Stoffe, wie biogene Amine und Polypeptide, die den Kreislauf, glattmuskuläre Organe und Drüsen unter physiologischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Bedingungen beeinflussen, wurden bei dieser Species bisher nur sporadisch untersucht. Zum erstenmal wurde Histamin beim Schwein in der Leber nachgewiesen und chemisch durch Elementaranalyse identifiziert (BEST et al., 1927; ACKERMANN und FUCHS, 1939). Erst viel später wurde es mit biologischen und fluorometrischen Methoden bestimmt (LORENZ und MERLE, 1969). Es wurde aber kein Versuch unternommen, bei ein und demselben Tier den Histamingehalt verschiedener Organe zu bestimmen, eine Altersabhängigkeit desselben festzustellen, Histamin in Geweben und Körperflüssigkeiten chemisch zu identifizieren und eine Histaminfreisetzung durch verschiedene Pharmaka zu untersuchen. Auch wurden bisher nur wenig Versuche unternommen, die Wirkung von Histamin auf den Kreislauf (INCILEY, 1929; SMITH, 1951) und auf die Sekretion exokriner Drüsen des Verdauungstraktes zu ermitteln (BUSTAD und Mac CLELLAN, 1965).

In diesem Zusammenhang ergab sich auch ein pathophysiologisches Problem: Ist Histaminfreisetzung während und im postoperativen Verlauf einer Lebertransplantation beteiligt? Denn es wurde be-

kannt, daß bei Schwein, Hund und Mensch im Verlauf einer Lebertransplantation vor allem drei pathophysiologische Prozesse vorkommen, die an eine Freisetzung oder Bildung von vasoaktiven Stoffen denken lassen: Hypotensive Reaktionen unterschiedlicher Schwere und Dauer, Erhöhung des Leberausflußwiderstandes bis zum "out flow block" beim Hund und die Ausbildung von gastrointestinalen haemorrhagischen Erosionen und Ulcera. Der spezifische Nachweis und die exakte quantitative Bestimmung vasoaktiver Stoffe im Vollblut und Plasma bereiten aber große Schwierigkeiten und sind im Falle der Kinine auch heute noch praktisch unmöglich. Durch Plasmahistaminbestimmungen mit der in dieser Arbeit entwickelten Methode wurde die Frage untersucht, ob während orthotoper homologer Lebertransplantation beim Schwein Histamin ins Plasma freigesetzt wird, und ob die freigesetzte Menge ausreicht, um teilweise oder vollständig experimentell und klinisch beobachtete intra- und postoperative Zwischenfälle zu erklären.

2. Beim Hund wurde von uns ein neuer Histaminliberator, das makromolekulare Cremophor El, entdeckt. Cremophor wird als Lösungsvermittler vieler injizierbarer Arzneimittel verwendet, so z. B. von Propanidid (Epontol^(R)), Althesin CT 1341 (Glaxo) und Marcumar^(R). Wegen der relativ großen klinischen Bedeutung wurde deshalb dieses Substanzgemisch in größerem Umfang untersucht, besonders hinsichtlich seiner Species-spezifität und des Ortes der Histaminfreisetzung durch dieses Präparat. Ergänzt wurde diese biochemisch-pharmakologische Untersuchung durch die Bestimmung der Mastzellichte im Gewebe. Cremophor ist demnach der erste Histaminliberator, der sowohl aus typischen als auch atypischen Mastzellen Histamin liberiert.

3. Besonders schwierig waren die Untersuchungen zur Histaminfreisetzung beim Menschen durchzuführen. In der Literatur (Übersicht s. MUPPILY, 1962; ROTHSCCHILD, 1966; LORENZ und MERLE, 1969) sind sehr selten direkte Methoden verwendet worden, um Histamin in Geweben und Körperflüssigkeiten zu messen. Sehr viel häufiger wurden indirekte Methoden angewandt, bei denen aus klinischen Symptomen und Veränderungen pharmakologisch meßbarer Größen, wie Blutdrucksenkung im peripheren Kreislauf, Magensaftsekretion, Zunahme der Herzfrequenz und des bronchialen Widerstandes, eine Freisetzung von Histamin vermutet wurde.

Die Bestimmung des Histamingehaltes des Vollblutes und Veränderungen desselben sind relativ einfach und spezifisch zu messen. Der Histamingehalt des Vollblutes ist aber 100 mal höher als der des Plasmas. So werden Veränderungen des freien, pharmakologisch aktiven Plasmahistamins durch die Streubreite der Vollbluthistaminmethode meist nicht erfaßt (CODA, 1937). Die Bestimmung des Histamingehaltes im Plasma erwies sich aber aus methodischen Gründen als besonders umstritten (GRAHAM et al., 1968), und ihre Spezifität ist bisher nicht ausreichend gewährleistet. Deshalb mußte ein Test zur spezifischen Bestimmung von Histamin im Plasma für die Untersuchung zur Histaminfreisetzung beim Menschen entwickelt werden.

2. MATERIAL UND METHODIK:

2.1. Material:

1. Versuchstiere:

Schwein: Deutsches Edelschwein, 100 - 150 kg, weiblich; junge Schweine derselben Rasse (3 - 5 Monate, 15 - 25 kg, beiderlei Geschlechts und kastriert).

Miniaturschwein: Deutsches Miniaturschwein, Hannover (37 - 50 kg, weiblich).

Hund: Bastardhunde (15 - 45 kg), beiderlei Geschlechts).

Fuchs: Gefangene Wildtiere.

Kaninchen: Bastardtiere beiderlei Geschlechts (2 - 3,5 kg).

Schaf: Deutsches schwarzköpfiges Heidschaf, beiderlei Geschlechts (20 - 30 kg).

Die Organe von Schaf und Schwein wurden den Tieren im Schlachthof unmittelbar beim Schlachten entnommen, nachdem die Tiere durch Elektroschock getötet worden waren. Bei Miniaturschweinen, jungen Schweinen, Hunden, Füchsen und Kaninchen wurden die Organe nach Narkotisierung mit Pentobarbital (10 - 25 mg/kg i.v.) und nach arteriellem Blutentzug entnommen.

Danach wurden sie entweder sofort in 0,4 N Perchlorsäure homogenisiert oder mit CO₂-Schnee bei -20° C tiefgefroren in der Gefriertruhe aufbewahrt und erst nach 1 - 3 Wochen weiterverarbeitet. Ein Zeitraum bis zu 4 Monaten ist unter dieser Bedingung ohne Einfluß auf den Histamingehalt der Gewebe und Körperflüssigkeiten.

2. Pharmaka:

Antazolin (Antistin^R, Ciba) - Dimethinden maleat (Fenistil^R, Zyma Blaes) -

Heparin für Biochemische Untersuchungen (180 I.U. mg),

Azetylcholin, Prostigmin (Hoffmann-La Roche) -

Compound 48/80 (Fa. Burroughs Wellcome) -

Betazol Dihydrochlorid (Histalog^R, Lilly) -

Natrium Pentobarbital (Nembutal^R, Abbott) -

Atropin (Universitätsapotheke) -

Epontol^R (Bayer, Leverkusen): kolloidale Lösung aus Propanidid (3-Methoxy-4-(N,N-diäthyl-carbamoylmethoxy)-phenylessigsäure-n-propylester), Micellophor (20 %), verschiedenen Salzen und Wasser (WIRTH und KOFFEISTER, 1965) -

Epontol ohne Wirkstoff (Bayer, Leverkusen):

kolloidale Lösung aus 20 % Micellophor = ORPE (oleum ricini polyoxyäthylat Elberfeld), verschiedenen Salzen und Wasser. Micellophor entspricht dem hydrophoben Anteil von Cremophor E1^R, das in unverdünnter Form bis 1967 zur Lösung von Propanidid verwendet wurde (DOMICKE et al., 1970) -

Cremophor L1: besteht aus 84 % aus OPPE und zu 16 % aus einer hydrophilen Mischung von Polyglykolen und Glycerin-Polyglykoläthern (ELSF, Ludwigshafen) -

Thiopental-Natrium (5-Äthyl-5-(1-methyl-butyl)-thiobarbitursäure), gelöst in physiologischer Kochsalzlösung (Abbott) - Halothan (Rheinpharma) -

Dextran-60 (Makrodex^R, Knoll)

Celatine (Laemaccel^R, Behringwerke)

Ringer und Ringer-Laktat-Lösung (Universitätsapotheke) -

Prednisolon "Lentia" (Lentia, München) -

Gallamine triethiodid (Syntubin, Österreichische Leitmittelwerke).

3. Reagentien:

Histamindihydrochlorid puriss., o-Phthaldialdehyd (unkristallisiert in Petroläther, S.P. 40 - 70° C) (Fluka, Buchs) - Methanol, Heptan, Lösungsmittel für Dünnschichtchromatographie, anorganische Säuren und Basen (Uvasol^R) (Merck, Darmstadt) -

Butanol (für Chromatographie, Piedel de Maen, Seelze bei Hannover) -

Dowex 50 W-X 8, H^+ , mesh 200-400 (Serva, Heidelberg) -
Bleiacetat und Entellan (Merck, Darmstadt).

Wenn nicht anders vermerkt, wurde nur doppelt destilliertes Wasser verwendet.

Trispuffer für biochemische Bestimmungen (Boehringer und Soehne, Mannheim) -

0,1 N NaOH für die Magensafttitration
(Titrisol^R, Merck, Darmstadt) -

Toluidinblau (Gurrs, London).

2.2. Experimentelle Modelle:

2.2.1. Histaminfreisetzung durch 48/80 beim Schwein:

Die Frage einer Histaminfreisetzung durch 48/80 beim Schwein wurde an 14 jungen Schweinen (3 - 4 Monate alt, 8 weiblich, 3 männlich, 3 kastriert) untersucht. Nach 36-stündigem Fasten (BOOTH, 1969) wurden die Tiere mit Pentobarbital-Natrium (Nembutal^R, 20 bis 40 mg/kg, Dosierung nach Wirkung, intravenös in die Ohrvene appliziert) narkotisiert. Nach Tracheotomie wurde ein Intubationsrohr in der Trachea fixiert und die Tiere mit einer Starling-Pumpe künstlich beatmet. Dextran (Makrodex^R) wurde in einer Gesamtmenge von 0,5 bis 1 l während der folgenden Operationen nach Venae sectio in die Vena femoralis über einen Polyaethylen-Katheter infundiert und etwa 15 Minuten vor Injektion des Histaminfreisetzers abgesetzt.

Zur Registrierung des peripheren arteriellen Blutdruckes wurde ein Polyaethylen-Katheter in der Arteria carotis communis fixiert und nach Auffüllen mit Heparinlösung an ein LUDWIG'sches Quecksilber-Manometer angeschlossen. Die Höhe des arteriellen Blutdruckes wurde auf einem Kymographen registriert.

Auf der rechten Körperseite wurden die Glandula submandibularis und -parotis, ein Stück des Muskulus sternothyreoides, ein Halslymphknoten und ein Stück Thymus entfernt. Nach Öffnung der Bauchhöhle wurde außerdem ein 1 bis 2 g schweres Stück Milz und Leber entfernt und die Blutung unter Belassung von Klemmen im Bauchraum gestillt. Am Magen wurde im Bereich der großen Kurvatur jeweils

eine kleine Tasche im Fundus, Corpus und Antrum mit einer gebogenen Klemme abgetrennt (Abb. 1) und herausgenommen. Der Defekt wurde jeweils durch eine durchgreifende, fortlaufende Dreischichtennaht geschlossen. Die herausgenommenen Gewebestücke wurden sofort gewogen, mit 9 Teilen 0,4 N HCl O_4 homogenisiert und anschließend in eine Kühltruhe von $-14^{\circ}C$ gestellt. Die Wunden an Hals und Thorax sowie am Bauch wurden durch Klemmen geschlossen. 15 Minuten nach diesen Operationen wurde 48/80 (3,0 mg/kg), gelöst in physiologischer NaCl-Lösung, intravenös über den Venenkatheter verabreicht. Der Blutdruck stieg zunächst an und nahm dann steil, später nurmehr geringfügig ab (Abb. 2). 10 Minuten nach dem Übergang des steilen Abfalls zum flachen Verlauf ("Maximal initial decrease of blood pressure") wurde das Versuchstier über den arteriellen und venösen Katheter rasch entblutet und die vorher angegebenen entsprechenden Organe und Gewebe sowie im Magen die der Abb. 1 entsprechenden ringförmigen und quadratischen Stücke entnommen, gewogen, wiederum sofort homogenisiert und tiefgefroren. Vom Ende der Entblutung bis zum Homogenisieren aller herausgenommenen Organe vergingen nicht mehr als 3 Minuten. Vor und nach Operationen sowie vor der Injektion von 48/80 wurden je 5 ml Blut zur Histaminbestimmung im Vollblut und je 19,5 ml zur Histaminbestimmung im Plasma intravenös entnommen.

Außerdem wurden nach der 48/80-Injektion zum Zeitpunkt der maximalen initialen Hypertension 2,5 sowie 10 Minuten danach je 5 ml Vollblut und 19,5 ml Blut für die Histaminbestimmungen im Gesamtblut und im Plasma abgenommen.

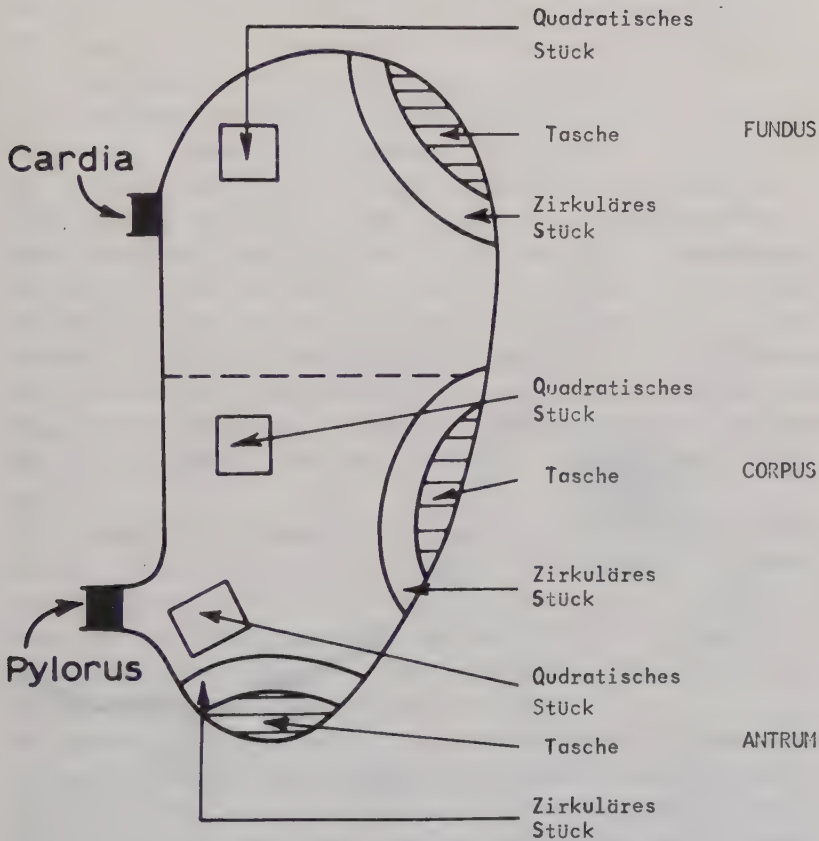


Abb. 1:

Präparation des Schweinemagens für die Versuche zur Histaminfreisetzung durch 48/80 in vivo.

Die 3 Taschen wurden vor der Injektion von 48/80 abgetrennt und reseziert, die Ringe und Quadrate ca. 15 Minuten nach Injektion von 48/80. Die Corpustasche wurde immer unterhalb der Mitte des Magens angelegt (zur Anatomie siehe ELLENBERGER und BAUM, 1912), für weitere Bedingungen und Begründung siehe Text unter Methoden und Ergebnissen.

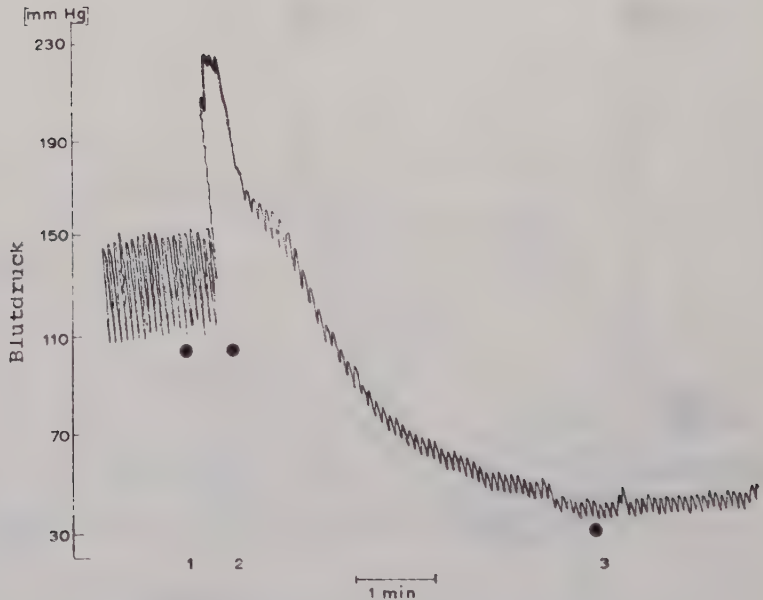


Abb. 2:

Wirkung von 48/80 auf den peripheren arteriellen Blutdruck des jungen Schweines.

Weibliches Schwein, 16 kg, Natriumpentobarbitalnarkose (25 mg/kg i.v.), Tracheotomie und künstliche Beatmung, Messung des Blutdruckes in der Arteria carotis communis mit einem Ludwig-Quecksilber-Manometer. i.v. Injektion von 48/80 (3 mg/kg) in die V. femoralis (1) Injektion von 48/80; (2) maximaler initialer Blutdruckanstieg; (3) maximaler initialer Blutdruckabfall. 10 min nach Punkt (3) wurde das Tier entblutet und die Gewebe entnommen.

2.2.2. Lebertransplantation beim Schwein:

Sieben Lebertransplantationen wurden nach der von HELL et al. (1971) beschriebenen Methode an jungen Schweinen durchgeführt. Spender und Empfänger waren Geschwister aus demselben Wurf und annähernd gleichen Gewichts. Beim Empfänger wurde 60 min vor Beginn der Operation am Spender mit Pentothal die Narkose eingeleitet, mit Syntubin^R curarisiert und mit Sauerstoff-Lachgas beatmet. Nach Öffnung der Bauchhöhle wurde zunächst ein splenojugularer Shunt angelegt, dann die Vena cava, der Ductus choledochus, die Vena porta, die Arteria hepatica communis sowie die Leber selbst von ihrer Verbindung mit dem Zwerchfell in der angegebenen Reihenfolge freipräpariert (Abb. 3). Mit dem Abklemmen der Gefäße und der Excision der Leber begann die anhepatische Phase des Empfängers, in der Natriumbicarbonat und TRIS-Puffer (zur Bekämpfung der metabolischen Acidose) verabreicht wurden.

Die Operation am Spender wurde ebenfalls mit Pentothal eingeleitet. Nach Anlegen einer Infusion von 2 Litern eisgekühlter HARTMANN'scher Lösung über einen Katheter in die Pfortader erfolgte die Freipräparation der Leber wie beim Empfänger. Dann wurde innerhalb von 15 min entblutet, wobei zwei Konserven für den Empfänger gesammelt wurden.

Die Leber wurde nun excidiert, in eisgekühlte physiologische Kochsalzlösung eingetaucht und im Empfänger in orthotoper, d. h. in natürlicher Lage deponiert. Nach Herstellung der Gefäßanastomosen für Vena cava und Vena porta wurden zuerst die suprahepatische Cava, dann die Vena porta freigegeben, wodurch die Revaskularisation des Transplantates erfolgte. 10 min später wurde der splenojugulare Shunt unterbrochen, die übrigen Anastomosen angelegt, freigegeben und die Operation mit einer Gastrojejunostomie zur Vermeidung von cardianahen Magenulcera beendet.

Die Überlebenszeiten der Tiere betrugen 4 - 16 Tage, die mittlere kalte Ischämiezeit 35 min.

2.2.3. Perfusion bei der isolierten Schweineleber:

Gemäß der Lebertransplantation in situ während der Lebertransplantation mit HARTMANN'scher Lösung wurde nach LORENZ et al. (1973) eine Schwerkraftperfusion an sieben isolierten Schweinelebern durchgeführt.

Die Organe wurden in gleicher Weise wie bei der Lebertransplantation präpariert. Es wurde das gleiche Medium für die Initialperfusion benutzt, das auch während der Lebertransplantation gebraucht wurde, wobei 1800-2000 ml (4°C , 3 - 3,5 ml/g Leber) Ringer-Laktat-Lösung unter hydrostatischem Druck von 60 - 80 cm Wassersäule direkt in die abgeklemmte Portalvene geleitet wurden, die Leber aber noch im Tier verblieb und über die Arteria hepatica versorgt wurde.

Drei Minuten nach Anlegen der Infusion begann die Ischämie durch Abklemmen der Arteria hepatica. Das Effluat der Leber wurde in 100 ml-Portionen aus der abgetrennten Vena cava inferior gesammelt.

Die Perfusionsrate war im Durchschnitt 100 ml/min, das Lebergewicht betrug nach der Initialperfusion 535 ± 119 g. Zur gleichen Zeit war die Temperatur der Leber $10 - 19^{\circ}\text{C}$, was einfach mittels Messen der Temperatur in der Effluatflüssigkeit bestimmt werden konnte.

Die Leber wurde aus dem Spender entnommen und in ein Kühlaggregat gelegt. Gemäß der Zeit, die die Leber im kalten Ischämiezustand während der Lebertransplantation verbleibt, wurde 30 Minuten später die Reperfusion des Organes mit 500 ml warmer Ringer-Lösung begonnen (34°C), die die Revascularisationsphase imitieren sollte. Unter einem hydrostatischen Druck von 40 - 50 cm H_2O wurde beim Messen des Leberflusses wiederum eine Perfusionsrate von 100 ml/min beobachtet. Der totale Leberausfluß betrug nur 428 ± 54 ml, was eine Flüssigkeitsretention von 76 ± 58 ml im Durchschnitt bedeutet. Der Einfluß dieser Gewichts- und Volumenzunahme

auf die Histaminkonzentration der Leber betrug nur 10 %. In der letzten Portion der Reperfusion betrug die Temperatur des Effluates 30° C, was der Temperatur des Lebergewebes entspricht. Die Histaminkonzentration wurde in jeder 100 ml-Portion der beiden Perfusionsraten bestimmt. Ferner wurde in keilförmigen Excisionen der Leber der Histamingehalt im Gewebe nach der Initial- und Reperfusion gemessen.

2.2.4. Histaminfreisetzung durch Cremophor El beim Hund:

Zur Frage, aus welchen Organen oder Geweben eine Histaminfreisetzung durch Cremophor erfolgt, suchten wir Hundepärchen aus, d. h. Tiere aus einem Wurf, die ungefähr 20 kg wiegen mußten und älter als ein Jahr waren. Lines der Tiere erhielt Cremophor in steigender Dosis: Am ersten Tag 1,0 ml/kg Körpergewicht, am zweiten Tag 2 ml/kg KG, am dritten Tag 3,0 ml/kg KG. Diese Behandlung sollte der bei akuten Versuchen gefundenen Tachyphylaxie Rechnung tragen. Das Geschwistertier wurde als Kontrolltier verwendet und bekam analog zum Testhund anstelle von Cremophor physiologische Kochsalzlösung mit Phosphatpuffer in entsprechend zunehmendem Volumen. Sechs Stunden nach der letzten Injektion wurden die Tiere mit Pentobarbital narkotisiert, eine Femoralarterie wurde mit einem Katheter kanuliert und die Tiere rasch entblutet. Unmittelbar danach wurden die Gewebe zur Histaminbestimmung entnommen, wobei nach Herausnahme sofort ein Gramm Gewebe abgewogen und ein daran angrenzendes Gewebestück für die Histologie in Formalin (4 %) gelegt wurde.

2.2.5. Histaminfreisetzung beim Menschen:

2.2.5.1. Probanden und Versuchsanordnung:

Alle Untersuchungen und Tests wurden an Probanden durchgeführt, die sich freiwillig dazu bereit erklärt hatten. Sie waren anamnestisch gesund, im speziellen ohne allergische Reaktionen, mit normalen Werten von Blutdruck und Puls, mit

normalen Leukozytenwerten und einem normalen Differentialblutbild. Bei allen Untersuchungen und Messungen waren jeweils zwei Anaesthesisten anwesend. Für die Versuche legten sich die Probanden auf ein Untersuchungssofa mit leicht erhöhtem Oberteil.

In den rechten und linken Arm wurden je eine Braunüle gelegt, von denen die rechte zur Injektion von Lösungsmitteln, Infusionen oder anderen Pharmaka, die linke zur Abnahme von Blut für die Histaminbestimmungen verwendet wurde (Abb. 4). Zur Ableitung eines EKG wurden die Extremitätenableitungen angebracht; am rechten Arm wurde eine Manschette zur Blutdruckmessung nach RIVA-ROCCI angelegt.

Die Herzfrequenz wurde durch Messungen der durchschnittlichen Periodendauer in Ableitung II des Standard-Elektrocardiogramms ermittelt und in Schlägen pro Minute angegeben (HEINECKER, 1970). Der arterielle Blutdruck (in mm Hg) wurde durch indirekte Messung nach RIVA-ROCCI gemessen, und zwar nach der von BURTON (1965) beschriebenen Methode. Da es sich bei den untersuchten Probanden durchweg um junge Leute handelte (keine bzw. nur geringe Atherosklerose), dürften die gemessenen Werte nicht wesentlich von denen der blutigen Methode abweichen. Die unter den Narkosen indirekt bestimmten Veränderungen des Blutdruckes stimmten in der Tat mit denen gut überein, die mit direktem Verfahren ermittelt wurden (HENSCHKE und BURR, 1965; AVRUCKI und ZINOVJEV, 1969; SOGA und BEER, 1971).

Entsprechend den Zeiten der Blutabnahme für Histaminbestimmungen, also 15 min und unmittelbar vor der Injektion des Narkotikums sowie 3, 6, 10, 20 und 30 min danach, wurden Ausstriche mit nicht gestautem Venenblut desselben Armes durchgeführt. In derselben Probe wurden die Gesamtleukozyten gezählt (MÜLLER et al., 1962), während die Blutbilddifferenzierung nach PAPPENHEIM mit einer Auswertung von jeweils 1000 Zellen durchgeführt wurde. Der Gehalt des venösen Blutes an Basophilen wurde durch die von HAMERSTON et al. (1956)

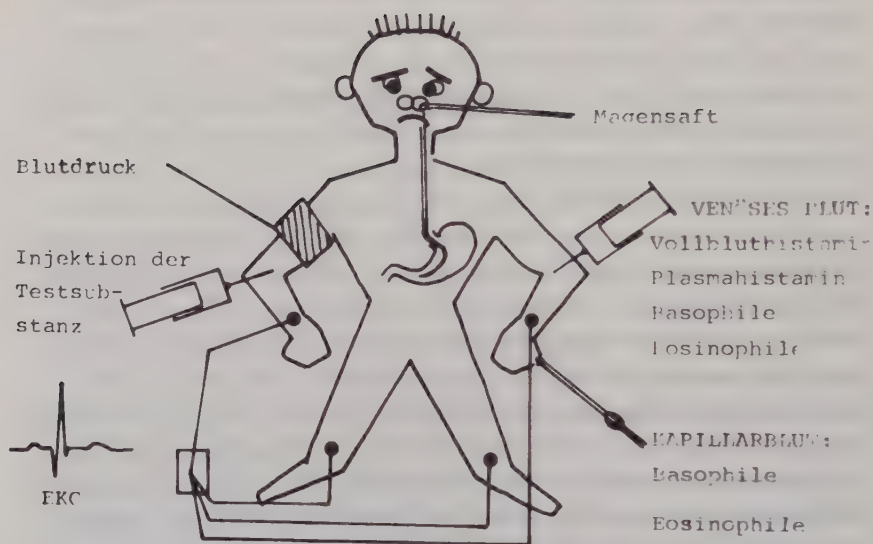


Abb. 4:

Versuchsanordnung der Testpersonen.

beschriebene Methode ermittelt (Gesamtzahl der Leukozyten/ mm^3 und Prozent der Basophilen im Ausstrich). Der Gehalt der Basophilen wurde angegeben in Zellzahl/ mm^3 .

Zur Bestimmung der Magensaftsekretion wurde den Probanden eine Nasogastralsonde gelegt (mit Röntgenkontraststreifen, Levin Nr. 12 - 14). Sie wurde im Sitzen eingeführt und röntgenologisch kontrolliert. Nach vollständiger Entleerung des Magens durch manuelle Absaugung mit einer Spritze und Prüfung mit 20 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung (37°C) und Reaspiration derselben wurde die Basalsekretion über 30 min gesammelt. Falls Atropin verwendet wurde, verabreichte man es 15 min nach Beginn des Sammelns intravenös in einer Dosis von 0,01 mg/kg. Nach der 30 min-Basalsekretion wurde das Narkotikum injiziert und die Magensaftsekretion alle Minuten abgesaugt. Das Sekret wurde in Portionen gesammelt, die zeitlich mit den Blutabnahmen übereinstimmten. Darauf wurden das Volumen des Magensaftes und nach Titration mit 0,1 N NaOH die Säuremenge der einzelnen Sekretproben bestimmt. Die Säuremenge wird in m Equ HCl/min angegeben (LORENZ et al., 1969).

2.2.5.2. Histamininfusionen:

Bei den Histamininfusionen wurde auch die Versuchsanordnung - wie oben beschrieben - eingehalten. Die Magensaftsekretion wurde nicht bestimmt, da die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Histamininfusion und Magensaftsekretion beim Menschen aus der Literatur gut bekannt ist (ADAM et al., 1957; LORENZ et al., 1971). Die Infusion erfolgte mit der Dauer-Infusionsapparatur UNITA II der Firma Braun/Melsungen am rechten Arm, während die Blutabnahmen am linken Arm durchgeführt wurden. Der Histamingehalt des Spritzeninhaltes wurde durch fluorometrische Bestimmung kontrolliert. Es wurde keine Abnahme durch Absorption an der Spritzenoberfläche festgestellt.

Zunächst wurde eine 0,9 %ige NaCl-Lösung infundiert, dann die Histaminlösung in einer einzigen separaten Spritze. Danach wurde wieder NaCl-Lösung infundiert. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen des Histamins, wie Kopfschmerzen, Flush etc., wurde vor der höchsten Dosis Histamin 2 mg/kg Körpergewicht Antazolin verabreicht.

2.3. Bestimmungsmethoden für Histamin in Geweben und Körperflüssigkeiten:

2.3.1. Extraktion von Histamin aus Geweben und Körperflüssigkeiten zur fluorometrischen Bestimmung:

Die Gewebestücke wurden mit 9 Teilen 0,4 N HClO_4 mit dem Ultraturrax homogenisiert, für 5 Minuten bei 1 800 g zentrifugiert und 4,0 ml des Überstandes zur Histaminbestimmung verwendet.

Je 5 ml Vollblut wurden bei narkotisierten jungen Schweinen über einen Polyaethylen-Katheter, in der Vena femoralis mit einer Polyaethylenspritze abgezogen und sofort 5 ml 1 N HClO_4 versetzt. Nach Zentrifugieren bei 1 800 g wurden wiederum 4,0 ml des Überstandes für die Histaminbestimmung verwendet.

Für die Plasmahistaminbestimmung wurden über denselben Katheter mit einer Polyaethylenspritze, die 2 mg Heparin in 0,5 ml physiologischer NaCl-Lösung enthielt, 19,5 ml Vollblut vorsichtig abgezogen. Beim Abziehen wurde darauf geachtet, daß in der Spritze keine Schaumbildung entstand und sich das Blut mit der Heparinlösung gut durchmischte. Anschließend wurde der Spritzeninhalt sehr behutsam in einen bis zum Rande eisgekühlten 30 ml-Polyaethylen-Zentrifugen-Becher umgefüllt und 30 Minuten bei 800 - 1000 g und 0 bis 2° C zentrifugiert. 6 ml Plasma wurden abgezogen

(wobei etwa 1 cm Plasma über der Grenze zu den corpusculären Elementen stehen gelassen wurde, da er vereinzelt Thrombozyten und gelegentlich noch einzelne Leukozyten enthielt) und in einem Zentrifugenglas mit 3 ml 2 N HClO_4 versetzt, 10 Minuten bei 1 800 g zentrifugiert und der gesamte Überstand nach Filtration durch einen Papierfilter zur Histaminbestimmung verwendet. Die Gewinnung des Plasmas wurde von der Abnahme des Blutes bis zur Perchlorsäurefällung ohne Unterbrechung mit größtmöglicher Sorgfalt und trotzdem auch mit äußerster Schnelligkeit durchgeführt.

2.3.2. Isolierung von Histamin aus Extrakten von Geweben mit Körperflüssigkeiten:

2.3.2.1. Ionenaustauschchromatographie an Dowex 50 (LORENZ et al., 1970):

4,0 ml des Perchlorsäure-Überstandes der Gewebe (siehe oben) und der gesamte Überstand des Plasmas wurden mit 2 N NaOH und 0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH 6,5) auf pH 6,5 an der Glaselektrode eingestellt und auf eine kleine Säule von Dowex W-X $8, \text{H}^+$ (0,3 x 2 cm equilibriert mit 0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH 6,5) aufgetragen. Die Säule wurde der Reihe nach mit 5,0 ml 0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH 6,5) 1,0 ml bidestilliertem Wasser und 5,0 ml 1 N HCl gewaschen. Histamin wurde mit 3,0 ml 4 N HCl eluiert.

Fluorometrische Bestimmung:

Zur fluorometrischen Bestimmung des Amins wurde das Eluat mit einem gleichen Volumen bidestilliertem Wasser verdünnt. 1,7 ml dieser Lösung wurden mit 0,8 ml 5 N NaOH und 0,1 o-Phthaldialdehyd-Lösung (1 % w/v in Methanol) gemischt. Genau 2 Minuten später wurden 0,6 ml 2 M H_3PO_4 zugegeben und die Fluoreszenz bei $21 \pm 0,5^\circ \text{C}$ in einem Zeiss-Spektrometer gemessen. Anregung bei 360 nm, Fluoreszenz bei 450 nm.

Die Fluoreszenzintensität war der Histaminkonzentration in einem Bereich von 1 bis 700 ng Histamindihydrochlorid/ml verdünntes Eluat direkt proportional.

Ausbeute: 95 bis 100 %, Variationskoeffizient für 0,1 µg Histamin/ml 4,2 % (n = 18).

2.3.2.2. Butanol-Extraktionsmethode (SHORE et al., 1959):

Zum Vergleich verschiedener Isolierungsverfahren für Histamin zur fluorometrischen Bestimmung wurde auch das von SHORE et al. (1959) angegebene Verfahren durchgeführt. 4,0 ml des Perchlorsäure-Überstandes von Gewebe, Vollblut und Plasma wurden mit n-Butanol im Alkalischen extrahiert und nach Waschen mit 0,1 N salzgesättigter NaOH, mit n-Heptan in die wässrige Phase (0,1 N HCl) zurückgeführt. Histamin wurde nach Kondensation mit o-Phthaldialdehyd im Alkalischen und Stabilisierung des Kondensationsproduktes mit 3 N HCl anstelle von 2 M H_3PO_4 fluorometrisch bestimmt. Ausbeute: 75 bis 85 %, Variationskoeffizient für 0,1 µg Histamin/ml 4,0 (n = 10).

2.3.2.3. Kombinierte Methode:

Histamin wurde aus 4,0 ml des Perchlorsäure-Überstandes von Schweinevollblut nach Einstellung auf pH 6,5 durch Kationenaustauschchromatographie (wie oben) isoliert. Das gesamte, unverdünnte Eluat wurde darauf auf pH 11,5 - 12,0 mit 5 N NaOH an der Glaselektrode eingestellt und in einem 25 ml-Erlenmeyerkolben mit Schliff und Schliffstopfen mit 1,5 g Natriumchlorid und 10 ml n-Butanol 20 Minuten mechanisch geschüttelt (Schüttelmaschine Bühler). Das weitere Vorgehen entsprach der Methode von SHORE et al. (1959), wobei nach Zentrifugieren die organische Phase mit 0,1 N salzgesättigter NaOH gewaschen und Histamin darauf mit n-Heptan aus der organischen Phase in 0,1 N HCl zurückgeführt wurde. Die Kondensation von Histamin und o-Phthaldialdehyd erfolgte ebenfalls nach der Methode von SHORE et al. (1959).

Ausbeute: 65 bis 75 %, Variationskoeffizient für 0,1 µg Histamin/ml 5,2 % (n = 10).

2.4. Bestimmung von Histamin im menschlichen Blutplasma:

Nach Isolierung von Histamin aus den Perchlorsäureextrakten mit der kombinierten Methode wurden 2 ml der wässrigen Phase (0,1 N HCl) in einem Wasserbad von 21° C mit 0,4 ml 1 N NaOH und 0,1 ml einer 0,05 %igen o-Phthaldialdehydlösung (in Methanol gelöst) gemischt. Exakt nach 4 Minuten wurden 0,2 ml 3 N HCl zugegeben und die Fluoreszenz bei denselben Wellenlängen wie oben beschrieben gemessen. Die Fluoreszenzintensität des säurestabilisierten Kondensationsproduktes ist für 30 Minuten unverändert. Sie ist der Histaminkonzentration in einem Bereich von 0,1 - 20,0 ng/ml 0,1 N HCl proportional. Die Ausbeute für zugesetztes authentisches Histamin war in Mengen von 3 bzw. 5 ng: 70 ± 2 % (n = 17) und 70 ± 4 % (n = 18). Eine Eichkurve ist in Abb. 5 dargestellt.

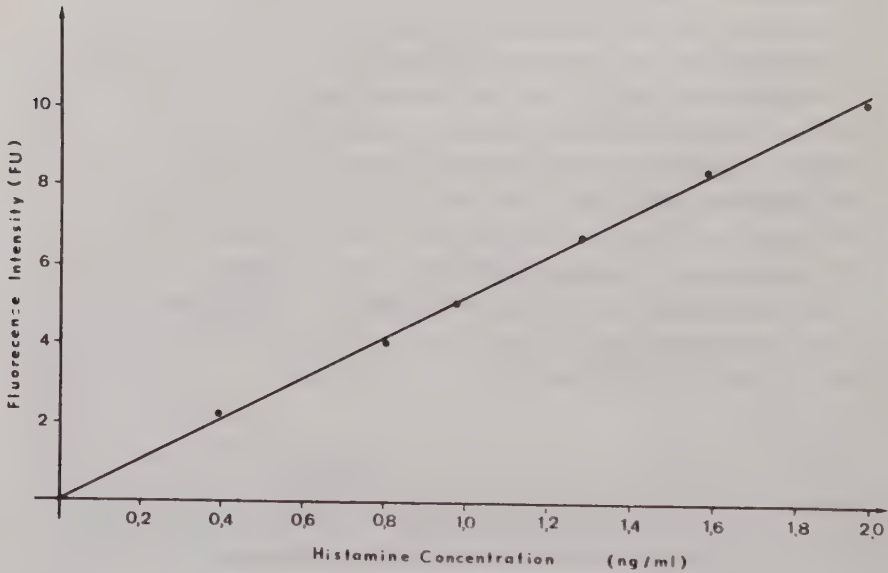


Abb. 5:

Lichkurve für Histaminbestimmungen im menschlichen Plasma.

Jeder Punkt gibt den Wert einer einzigen Bestimmung an. Der Histamingehalt wird in ng/ml 0,1 N HCl angegeben. Die beiden Leerwerte, die in dieser Bestimmung mitgeführt wurden, stimmten ausgezeichnet überein und zeigten eine Lichtintensität, die 5 Fluoreszenzeinheiten (F.U.) entsprach.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen:

2.4.1. Vorbereitung des Ionenaustauschers:

Für die Bestimmung von Plasmahistamin sollte nur fabrikneuer Ionenaustauscher, kein regenerierter, verwendet werden. Zunächst wurde er mit Wasser fünfmal gewaschen, dann mit 2 N NaOH versetzt, mit Wasser bis pH 5 - 6 gewaschen, mit 2 N HCl in die H^+ -Form gebracht, mit Wasser bis pH 5 - 6 gewaschen und in dieser Form im Kühlschrank maximal zwei Wochen aufbewahrt.

Zur unmittelbaren Verwendung wurde er zunächst zweimal mit Wasser gewaschen, dann mit frisch angesetztem 0,1 M Natriumphosphatpuffer pH 6,5 equilibriert. Nach Einstellen eines Verhältnisses von 1 Volumenteil Ionenaustauscher und 2 Volumenteilen überstehendem Puffer wurde die Suspension mit einem hochtourigen Magnetrührer gut gemischt, 1 ml derselben wurde mit einer Eppendorf-Pipette (Fa. Netheler & Hinz, Hamburg), deren Kunststoffspitzen etwa 2 mm abgeschnitten wurden, entnommen und als Säulenfüllung verwendet.

Dieses Verfahren gewährleistet eine einheitliche Säulenpackung aus einem Guß bei zahlreichen parallelen Ansätzen und verhindert eine Vermischung des Ionenaustauschers mit noch so kleinen Resten von exogenem Histamin.

2.4.2. Verwendung verschiedener Leerwerte:

Als Leerwert wurde nicht nur Ansatz verwendet, bei dem entsprechend SHORE et al. (1959) 3 N HCl vor der o-Phthaldialdehydlösung zugesetzt wurde (Umkehrblank), sondern parallel hierzu Ansätze, bei denen Plasma durch nachgewiesenermaßen histaminfreies, zweifach destilliertes Wasser ersetzt und durch das ganze Verfahren mitgeführt wurde (Reagentienblank). Die hohe Empfindlichkeit war der genauen Kontrolle der Reagentienleerwerte zu verdanken, die keinesfalls mehr als 10 % über den Umkehr-Leerwerten liegen durften.

Der Variationskoeffizient der gesamten Plasmahistaminbestimmung einschließlich der Elutabnahme betrug 6,0 % ($n = 14$). Der Histamingehalt von Geweben, Vollblut und Plasma wurde angegeben in ng Histaminbase/ml Körperflüssigkeit.

2.5. Identifizierung von Histamin:

2.5.1. Eine modifizierte kombinierte Methode zur Isolierung von Histamin aus Plasma, Vollblut und Geweben zur präparativen Gewinnung von Histamin:

Von drei der untersuchten Probanden wurde wie bei der analytischen Methode Vollblut in 20 ml-Portionen gewonnen und Plasmaextrakte hergestellt. Als Ausgangsmenge für die Isolierung wurde somit ein Perchlorsäureextrakt aus 213 ml Plasma erhalten, der geteilt wurde. Entsprechend des erwarteten Histamingehaltes wurde dem einen Teil 50 ng authentisches Histamin zugesetzt, um eine Ausbeutebestimmung durchzuführen. Beide Volumenteile wurden von nun an gleich behandelt:

Der Perchlorsäureextrakt wurde auf pH 6,5 an der Glaselektrode mit 2 N NaOH eingestellt und auf etwa 15 kleine CFUlen von Dowex 50 W-X 8 aufgetragen (etwa 10 ml neutralisierter Extrakt/Säule). Nach der Chromatographie (s.o.) wurden die unverdünnten Eluate gesammelt und bei 35°C bis zur Trockne in einem Vakuum Rotationsverdampfer eingedampft (Rotavapor, Büchi). Der Rückstand wurde in 4,0 ml bidestilliertem Wasser aufgenommen, auf pH 11,5 - 12,0 mit 5 N NaOH eingestellt und 20 Minuten in einem 25 ml-Erlenmeyerkolben (mit Schliffstopfen) mit 10 ml n-Butanol, aber ohne Zusatz von festem NaCl geschüttelt. Die weitere Extraktion erfolgte nach SHORE et al. (1959) (s.o.). Die Konzentration der so isolierten Substanz in 0,1 HCl wurde fluorometrisch als "Histaminäquivalent" bestimmt.

Histaminäquivalent heißt sie deshalb, da sie dann als Histamin bezeichnet werden kann, wenn sie als solche identifiziert wurde.

Ausbeute des präparativen Verfahrens: 70 bis 84 % bei $n = 6$. Die Ergebnisse von Histaminbestimmungen nach der kombinierten Methode stimmten gut überein.

Auf eine gleiche Weise wurden Präparate von Schweinevollblut sowie Schweinemagen und -darm hergestellt.

2.5.2. Identifizierung von Histamin im biologischen Test:

Die Ergebnisse der fluorometrischen Methode wurden mit denen am isolierten Meerschweinchenileum verglichen. Durch Dimethindinmaleat und Antazolin mußte sich die Aktivität der isolierten Substanz am Darm und Blutdruck spezifisch unterdrücken lassen (Abb. 6). Die aus Geweben und Vollblut isolierte Substanz wurde als mit Histamin identisch angesehen, wenn die Ergebnisse der fluorometrischen Methode mit denen der biologischen Methode übereinstimmten und wenn die biologische Aktivität der isolierten Substanz durch die genannten Antihistaminika mit niedrigen Dosen vollständig unterdrückt werden konnten.

2.5.3. Identifizierung von Histamin anhand des Fluoreszenzspektrums:

Histamin kommt im Plasma in so geringer Konzentration vor, daß für die Identifizierung und Prüfung der Spezifität der Methode hochempfindliche Tests angewendet werden mußten. Es wurde deshalb zunächst das Fluoreszenzspektrum der isolierten Substanz mit dem von authentischem Histamin verglichen.

Mit dem Zeiss-Spektrofluorometer wurde das Anregungs- und Fluoreszenzspektrum der isolierten Substanz von authentischem Histamin sowie von einer Mischung aus beiden aufgenommen (Abb. 7). Der Wellenlängenvorschub erfolgte manuell,

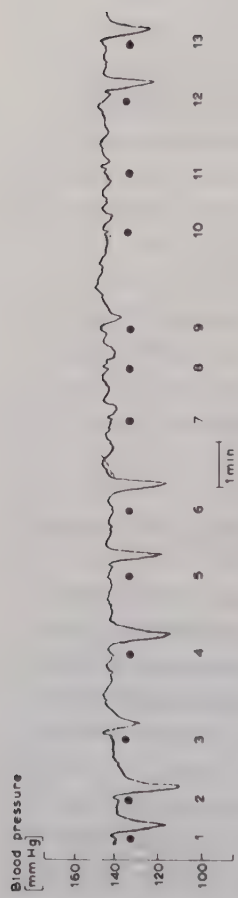


Abb. 6:

Identifizierung von Histamin aus Schweinevollblut am Blutdruck der narkotisierten Kätze.

Weibliche Katze, 3 kg, Natriumpentobarbital-Narkose (10 - 20 mg/kg, Dosierung nach Wirkung), Tracheotomie, spontane Atmung, Carotis-Blutdruckkurve mit Ludwig'schem Quecksilbermanometer, i.v. Injektion (Vena femoralis) von

1. 0,1 μ g Azetylcholin
2. 0,2 μ g Azetylcholin
3. 2 μ g Bradykinin
4. 4 μ g Bradykinin
5. 0,5 μ g Histamin
6. 0,5 ml Schweinevollblutpräparat (siehe Methodik)
- 7.-
9. je 1 mg Dimethindennmaleat

10. 1 μ g Histamin

11. 1,0 ml Schweineblutpräparat

12. 0,2 μ g Azetylcholin

13. 4 μ g Bradykinin

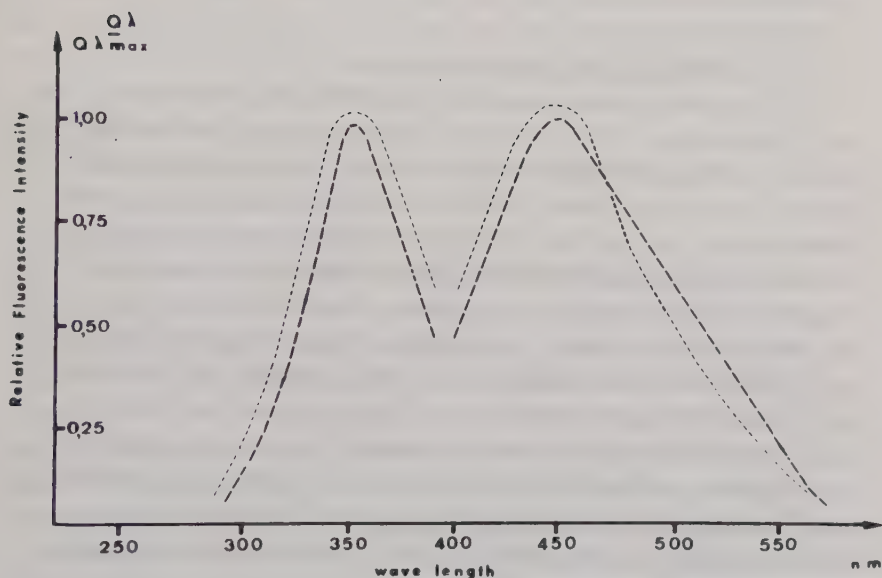


Abb. 7:

Anregungs- und Fluoreszenzspektrum von authentischem Histamin und der Substanz, die aus dem Plasma isoliert wurde.

Beide Substanzen wurden in dieselbe Konzentration gebracht (2 ng Histamin/ml 0,1 N HCl entsprechend der Konzentration des Amins während des Reinigungsprozesses).

----- Authentisches Histamin

..... Isolierte Substanz

die Ablesung erfolgte alle 5 nm. Wie Abb. 7 zeigt, war das Anregungs- und Fluoreszenzspektrum der aus menschlichem Plasma isolierten Substanz mit dem von authentischem Histamin identisch.

2.5.4. Dünnschichtchromatographie:

Authentisches Histamin, die isolierte Substanz aus Schweineblut und -organen und ein Gemisch aus beiden wurde in bekannten Konzentrationen auf eine Dünnschichtplatte mit MN-Zellulose (0,25 mm, Glasplatten 20 x 20 cm) aufgetragen und liefen in sechs verschiedenen Lösungsgemischen. Die Histaminflecken wurden nach Besprühen der Platten mit 2 N NaOH, gefolgt von o-Phthaldialdehyd (0,1 % in Methanol), sichtbar. Innerhalb 3 - 4 Minuten erschien eine bläuliche Fluoreszenz, die nach Anregung bei 366 nm mit einer UV-Lampe (Desage-Uvis) sichtbar wurde. Die hohe Empfindlichkeit dieser Methode erlaubt die Sichtbarmachung von Histamin in Werten um 20 ng. Die RF-Werte der isolierten Substanz wurden mit denjenigen des Standardhistamins und denjenigen einer Mischung aus diesen beiden Substanzen auf derselben Platte verglichen.

2.5.5. Enzymatischer Abbau durch Diaminoxidase und Histaminmethyltransferase:

Es wurden die Inaktivierungsgeschwindigkeiten durch 165-fach angereicherte Erbsen-Diaminoxidase und 120-fach angereicherte Histamintransferase aus Schweineantrum für Standardhistamin und die aus dem Plasma isolierte Substanz verglichen. Erbsenkeimlinge besitzen eine hohe Aktivität an Diaminoxidase. Dies nach der modifizierten Methode von WERLE und SCHIRREN (1960) sowie KUSCHE (1970) mittels Säurefällung, Ammoniumsulfatfraktionierung und Gelfiltration an Sephadex G 100 gereinigte Enzym wurde zum Abbau von Histamin benutzt. Die Konzentration der isolierten Substanz wurde

fluorometrisch als "Histaminäquivalent" bestimmt.

Standardhistamin wurde in gleicher Konzentration in 0,1 N HCl gelöst. Nachdem beide Lösungen mit gleichem Volumen 0,1 N NaOH neutralisiert waren, wurden die Standardsubstanz und die isolierte Substanz mit gereinigter Diaminoxydase inkubiert, in einem Schüttelinkubator (H-350, Galenkamp, London) bei 25° C und Luftatmosphäre.

Die Inkubationslösung enthielt 0,25 ml der Histamin- bzw. Histaminäquivalentlösung, 0,55 ml 0,2 M Phosphatpuffer, pH 7,4 und 0,2 ml Diaminoxydaselösung (0,1 I.E. gelöst in 0,2 M Phosphatpuffer, pH 7,4).

Die Reaktion wurde in den verschiedenen Inkubationsproben nach 3, 6 und 12 Minuten durch das Hinzufügen von 0,25 ml 2 N HClO₄ gestoppt. Nach fünfminütigem Zentrifugieren bei 1 800 g wurden 1,0 ml des Überstandes mit einer Glaselektrode auf einen pH-Wert von 6,5 mit 0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,5 eingestellt und Histamin durch Chromatographie an Dowex 50 isoliert und anschließend fluorometrisch bestimmt. Inkubationsproben, die durch Perchlorsäure inaktiviertes Enzym enthielten, wurden als Nullwert benutzt. Die isolierte Substanz und Standardhistamin wurden als identisch betrachtet, wenn sie gleiche Inaktivierung aufwiesen. Für den Abbau durch Histaminmethyltransferase (HMT) wurde 120-fach angereichertes Enzym aus Schweineantrumukosa verwendet (K. EARTH). Das Enzym wurde durch Ultrazentrifugation, Ammoniumsulfatfraktionierung, Chromatographie an DLAE-Zellulose und Celfiltration an Sephadex G 100 gewonnen. 1,0 ml der gereinigten Enzymlösung wurde zur Messung der Inaktivierungsrate von Standardhistamin und Histaminäquivalent benutzt. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie oben beschrieben.

2.6. Bestimmung der Mastzellendichte im Gewebe:

Bei den Versuchen zur Histaminfreisetzung durch 48/80 und Cremophor wurde von jedem 2 - 3 g schweren Organstück der eine Teil zur Histaminbestimmung, zwei unmittelbar angrenzende Teile für die Zählung der Mastzellen entnommen und teils in Bleiacetat, teils in Formalin fixiert. Nach dem Fixieren, das in Bleiacetat 6 - 8 Stunden, in Formalin bis 12 Stunden dauerte, wurden die Gewebestücke in Autotechnikon (W. K. F. Brandau) entwässert und in Paraffin eingebettet. Dann wurden von den in Formalin fixierten Geweben 5 μ dicke Schnitte am Mikrotom (Jung) angefertigt. Von den mit Bleiacetat fixierten wurden dagegen 3 μ dicke Schnitte (modifiziert nach der Technik von BURK, 1966) auf die Objektträger aufgetragen. Die formalinfixierten Schnitte wurden mit Lösmalaun-Losin gefärbt, die mit Bleiacetat fixierten Gewebe mit Toluidinblau.

2.6.1. Toluidinblaufärbung (modifiziert nach SCHAUER):

Mit der Toluidinblaufärbung wurden die Mastzellen im Gewebe sichtbar gemacht. Toluidinblau (0,1 %, Firma Gurrs, London) wurde mit 0,1 M Citratpuffer auf pH 4,0 eingestellt. Die 3 μ dicken Schnitte wurden entparaffiniert und nach zehnstündigem Suspendieren in 70 % Alkohol für jeweils exakt fünf Minuten nacheinander in zwei mit destilliertem Wasser gefüllte Küvetten getaucht. Von dort kamen sie für zehn Minuten in die zuvor beschriebene Toluidinblaulösung.

Durch drei- bis fünfmaliges Spülen in einem Leitungswasserbad wurde die überflüssige Farbe abgespült, eine Überfärbung durch kurzes Verweilen in bidestilliertem Wasser verhindert, bis die Schnitte zur Differenzierung und Entwässerung für kurze Zeit, jeweils einmal eintauchen in drei hintereinander geschaltete Küvetten, in Isopropylalkohol gelangten.

Nachdem die Schnitte in Xylol gestellt wurden, konnten sie noch im feuchten Zustand mit Entellan eingedeckt werden.

2.6.2. Doppelfärbung, Hämalaun-Eosinfärbung (nach ROMEIS, 1968):

Die Hämalaun-Eosinfärbung dient zur diagnostischen Kontrolle, mit der Frage einer histologischen Veränderung. Die ungefähr 5 μ dicken Schnitte wurden nach der Entparaffinierung für 10 Minuten in Hämalaun-Lösung belassen, dann gründlich in Leitungswasser abgespült. Der dritte Schritt war die mäßige Überfärbung in einer 0,1 %igen wässrigen Lösung von Eosin für 60 sec. Es folgte kurzes Abspülen in destilliertem Wasser. Danach Differenzieren in der absteigenden Alkoholreihe, 70 %igem, 96 %igem und absolutem Alkohol (Kliniksapotheke) für jeweils drei Minuten. Anschließend Eindecken der Schnitte in Entellan.

2.6.3. Bestimmung der Mastzellichte im Gewebe:

Die mit Toluidin gefärbten Mastzellen in den 3 μ dicken Schnitten wurden bei einer 250-fachen Vergrößerung jeweils in 25 Feldern mittels Zählgitterokular (Leitz) auf einer Gesamtfläche von 0,47 mm² ausgezählt. Die durch Cremophor-Behandlung teilzerstörten Zellen wurden noch in die Zählung mit aufgenommen. Die Mastzellichte wurde als Anzahl der Zellen pro 25 Felder angegeben.

2.7. Statistik:

Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde mit dem Student's-t-Test für unpaare Daten und für gepaarte Daten berechnet (SNEDECOR und COCHRAN, 1967). Für diese Berechnung wurde ein Olivettitischcomputer (Programm 102) verwendet. Alle Histaminwerte in Gewebe und Vollblut wurden in μ g Histamindihydrochlorid angegeben, im Plasma in ng Histaminbase (Verhältnis Salz zu Base 5 : 3).

3. ERGEBNISSE:

3.1. Bestimmung von Histamin in Schweineblut und Schweineorganen und Identifizierung von Histamin in deren Extrakten:

Seit den Befunden von CARLINI und GREEN (1963), daß im Gehirn der Ratte verschiedene, von den Autoren nicht identifizierte Substanzen die fluorometrische Bestimmung von Histamin nach SHORE et al. (1959) stören, wurde von verschiedenen Autoren (AURES et al., 1969) die Spezifität dieser Methode generell in Frage gestellt. Nachdem aber die Hauptstörschubstanz bei der Bestimmung des Histamins im Gehirn als Spermidin identifiziert wurde (KRELMZNER und PFLIFFER, 1966), empfehlen LORENZ et al. (1970 a) die Isolierung von Histamin aus dem Gewebe durch Kationenaustauscher, wobei im Gegensatz zur Eutanolextraktion nach SHORE et al. (1959) Spermidin von Histamin abgetrennt wird. Es wurden deshalb bei Schweineorganen die Ergebnisse der fluorometrischen Methode nach Eutanolextraktion mit denen nach Kationenaustausch-Chromatographie an Dowex 50 und denen nach Kombinierung der beiden Isolierungsverfahren miteinander verglichen (Tab. 1). Die Histaminkonzentrationen in verschiedenen Geweben stimmten danach innerhalb der Fehlergrenze der Methode nach allen drei Verfahren überein. Da bei der Chromatographie an Dowex 50 Spermidin und andere OPT-reaktive Substanzen von Histamin abgetrennt wurden (LORENZ et al., 1970, 1970 a), stört diese Verbindung die Bestimmung von Histamin auch bei der Eutanolextraktion nach SHORE et al. (1959) in Schweineorganen nicht. Mit dem Vollblut des Schweines wurde dagegen keine Übereinstimmung der Meßwerte nach den drei Isolierungsverfahren erzielt. Bei 16 Versuchstieren wurden mit der Eutanolextraktionsmethode Histamingehalte von $2,6 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ ermittelt, mit der kombinierten Methode $2,1 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$.

Tab. 1:

Vergleiche der Histaminkonzentration in Geweben junger Schweine, fluorometrisch bestimmt nach Reinigung des Amins durch verschiedene Verfahren.

Gewebe	Histaminkonzentration in $\mu\text{g/g}$ Frischgewicht		
	Butanol- Extraktion	Chromatographie an Dowex 50	Kombinierte Methode
Zunge	6.2 $\pm$ 2.7	8.7 $\pm$ 2.3	8.5 $\pm$ 2.4
Magenfundus	38.1 $\pm$ 9.8	40.0 $\pm$ 3.0	37.0 $\pm$ 5.8
Magencorpus	45.5 $\pm$ 31.8	47.1 $\pm$ 27.4	49.4 $\pm$ 20.0
Magenantrum	43.2 $\pm$ 27.3	43.2 $\pm$ 28.7	42.4 $\pm$ 27.1
Duodenum	53.6 $\pm$ 31.0	54.4 $\pm$ 31.3	56.5 $\pm$ 29.7
Jejunum	33.2 $\pm$ 14.5	33.1 $\pm$ 12.5	33.3 $\pm$ 13.0
Ileum	31.0 $\pm$ 15.8	29.2 $\pm$ 14.0	32.0 $\pm$ 12.5
Rectum	15.4 $\pm$ 0.8	15.9 $\pm$ 0.8	16.5 $\pm$ 2.6
Leber	5.1 $\pm$ 0.4	5.8 $\pm$ 0.9	5.7 $\pm$ 0.4
Pankreas	2.1 $\pm$ 1.1	2.4 $\pm$ 1.1	2.1 $\pm$ 1.2
Milz	13.8 $\pm$ 2.5	15.9 $\pm$ 1.3	15.0 $\pm$ 3.7
Niere	1.3 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.8

Mittelwerte $\pm$ S.D. von drei Tieren. Weitere Bedingungen siehe Methodik.

Die Butanolextraktion ergab um 20 % zu hohe Werte, der Unterschied war im t-Test für Paare signifikant ($p < 0,005$). Beim Vergleich der Histaminwerte nach Isolierung an Dowex 50 mit denen nach der kombinierten Methode ergaben sich bei der Dowex 50-Methode um 40 % höhere Werte. Beim Vollblut vom Schwein erfaßten somit zwei Isolierungsverfahren noch andere fluoreszierende Substanzen außer Histamin. Erst die Kombination beider Methoden gewährleistete - wie weiter unten bewiesen - die Spezifität der Bestimmung.

Für die Bestimmung des Plasmahistamins beim Schwein erwiesen sich dagegen alle drei Verfahren in gleichem Maße als geeignet. Die Ergebnisse aller drei Methoden stimmten bei fünf Versuchstieren gut überein ($0,039 \pm 0,016$; $0,039 \pm 0,013$; $0,041 \pm 0,022$) ($\mu\text{g/ml}$).

Im Schweineplasma und in den Geweben des Schweines wurde deshalb Histamin mit der Dowex 50-Methode, im Vollblut mit der kombinierten Methode bestimmt.

In allen Geweben des Schweines sowie im Schweinevollblut und -plasma wurde Histamin anhand seines Fluoreszenzspektrums und seiner biologischen Aktivität am isolierten Meerschweinileum identifiziert. Die Ergebnisse der fluorometrischen Bestimmung stimmten mit denen der biologischen Bestimmung innerhalb $\pm 5 \%$ überein.

Die dem Histamin zugeschriebene Kontraktion des Ileums wurde durch Dimethindennmaleat ($0,1 \mu\text{g/ml}$ Badflüssigkeit) und Antazolin ($0,5 \mu\text{g/ml}$) vollständig unterdrückt. Da somit zwei verschiedene, weitgehend spezifische Antihistaminika in Dosen, die für ihre antihistaminische Wirkung hochspezifisch sind (WERLE und LORENZ, 1970), die biologische Aktivität vollständig hemmten, ist die aus den Geweben isolierte Substanz auch nach den Kriterien von CARLINI und GREEN (1963) als Histamin identifiziert.

Schließlich wurde auch noch die biologische Aktivität der isolierten Substanz aus Schweinedarm, Schweinemagen und Schweinevollblut in einem zweiten Testsystem am Blutdruck der narkotisierten Katze untersucht (Abb. 3). Auch hier hatte die isolierte Substanz qualitativ und quantitativ dieselben Eigenschaften wie authentisches Histamin und wurde wie dieses durch Dimethindenmaleat spezifisch gehemmt.

In Zusammenarbeit mit H. BARTH und J. KUSCHE wurde schließlich die aus Schweinemagen, -darm und -vollblut isolierte Substanz auch noch durch Dünnschichtchromatographie in sechs verschiedenen Lösungsmittelgemischen und durch Abbau mit 160-fach gereinigter Diaminoxidase aus Schweineniere als Histamin identifiziert. Die Spezifität der Methode erschien damit ausreichend gewährleistet.

3.2. Histamingehalte in Geweben verschiedener Säugerarten (Tab. 2):

In allen untersuchten Säugergeweben einschließlich denen des Menschen konnte Histamin nachgewiesen werden, doch bestanden von Gewebe zu Gewebe erhebliche Unterschiede. Histaminkonzentrationen unter 1 $\mu\text{g/g}$ wurden nur in der Zunge, Glandula submandibularis und in den Herzkammern des Kaninchens sowie in der Rattenniere gefunden. Histamingehalte über 100 $\mu\text{g/g}$ wurden nur im Gastrointestinaltrakt und teilweise in der Lunge von Schwein, Hund und Rind gemessen. Damit befanden sich etwa 90 % aller Histamingehalte in einem Bereich von 1 - 100 $\mu\text{g/g}$.

Die Histaminkonzentrationen in so zahlreichen Geweben bei verschiedenen Säugerarten einschließlich des Menschen belegten, daß es sogenannte histaminarme Species eigentlich nicht gibt, denn bei jeder Art gibt es Organe mit Histamingehalten über 20 $\mu\text{g/g}$. Andererseits gibt es aber Tiere mit hohen Histamingehalten in zahlreichen Geweben, wie Schwein, Hund und Fuchs, während beim Kaninchen in vielen Organen

Tab. 2: Histamingehalte in Geweben verschiedener Säugertierarten.

Gewebe	Histamingehalt in Hund (<i>Canis lupus</i> <i>familiaris</i>) n = 7	ug/g Frischgewicht Fuchs (<i>Vulpes</i> <i>vulpes</i>) n = 3	Kaasschwein (<i>Sus scrofa</i> <i>domesticus</i>) n = 5	Miniatur- schwein n = 4
<u>Gastrointestinaltrakt:</u>				
Zunge	12.4 $\pm$ 3.0	23.3 $\pm$ 2.9	14.2 $\pm$ 12.2	11.1 $\pm$ 3.9
Gl. submandibularis	29.3 $\pm$ 10.2	15.7 $\pm$ 0.9	4.0 $\pm$ 2.3	5.5 $\pm$ 1.7
Gl. parotis	7.2 $\pm$ 1.5	3.3 $\pm$ 0.8	4.2 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 2.1
Tonsilla palatina	53.5 $\pm$ 14.2	-	75.3 $\pm$ 12.4	34.7 $\pm$ 5.0
Oesophagus, oberer Teil	14.0 $\pm$ 2.3	61.2 $\pm$ 10.9	36.5 $\pm$ 16.5	34.0 $\pm$ 5.0
Oesophagus, unter. Teil	18.2 $\pm$ 1.0	22.2 $\pm$ 14.6	33.2 $\pm$ 10.7	22.7 $\pm$ 2.4
Magen, Fundus	101 $\pm$ 15	45.5 $\pm$ 7.8	150.4 $\pm$ 66.7	151 $\pm$ 25
Corpus	117 $\pm$ 40	41.0 $\pm$ 6.2	99.7 $\pm$ 26.5	133 $\pm$ 14
Antrum	69.3 $\pm$ 24.7	27.9 $\pm$ 3.6	102.0 $\pm$ 49.0	74.6 $\pm$ 22.8
Duodenum	115 $\pm$ 18	63.7 $\pm$ 23.2	140.0 $\pm$ 13.0	90.2 $\pm$ 7.8
Jejunum	145 $\pm$ 26	35.3 $\pm$ 9.5	234.0 $\pm$ 7.8	210 $\pm$ 22
Ileum	83.4 $\pm$ 16.8	31.8 $\pm$ 6.0	198 $\pm$ 54	180 $\pm$ 21
Coecum	-	-	127.2 $\pm$ 53	59.9 $\pm$ 5.0
Colon	71.6 $\pm$ 21.3	24.5 $\pm$ 11.2	109.3 $\pm$ 23	63.6 $\pm$ 7.0
Rektum	31.2 $\pm$ 8.8	-	73.3 $\pm$ 42.5	40.2 $\pm$ 2.3
Leber	38.3 $\pm$ 16.0	30.3 $\pm$ 8.6	21.4 $\pm$ 7.8	20.3 $\pm$ 3.2
Gallenblase	4.8 $\pm$ 0.7	-	56.6 $\pm$ 9.0	-
Pankreas	11.4 $\pm$ 3.6	3.4 $\pm$ 0.2	4.1 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.5
<u>Sonstige Gewebe:</u>				
Lunge	63.8 $\pm$ 45.4	54.0 $\pm$ 16.5	222 $\pm$ 35	198 $\pm$ 36
Niere	1.1 $\pm$ 0.8	-	1.8 $\pm$ 0.9	3.3 $\pm$ 0.2
Milz	20.9 $\pm$ 10.5	3.6 $\pm$ 1.2	44.8 $\pm$ 5.4	15.9 $\pm$ 6.5
Thymus	13.4 $\pm$ 3.9	-	20.3 $\pm$ 4.5	12.4 $\pm$ 3.8
Schilddrüse	4.2 $\pm$ 1.6	9.0 $\pm$ 0.4	17.4 $\pm$ 5.1	11.3 $\pm$ 3.9
Bauchhaut	18.5 $\pm$ 7.0	31.8 $\pm$ 13.6	29.6 $\pm$ 6.2	-
Herz, Vorhof	-	-	14.1 $\pm$ 7.6	10.1 $\pm$ 3.6
Kammer	-	-	3.4 $\pm$ 1.5	7.0 $\pm$ 1.6

Schaf (Ovis aries aries)	Rind (Bos primi- genius fron- tosus)	Kaninchen (Oryctolagus cuniculus)	Ratte (Rattus rattus)	Meerschweinchen (Cavia)
n = 5	n = 6	n = 5	n = 6	n = 4
-	-	0.8 ± 0.5	7.7 ± 1.8	6.0 ± 1.5
4.0 ± 1.0	15.4 ± 4.0	0.8 ± 0.2	13.4 ± 2.8	4.2 ± 0.6
2.1 ± 0.3	29.5 ± 5.0	1.4 ± 0.5	28.4 ± 0.3	8.0 ± 1.3
-	31.3 ± 2.8	-	-	-
1.5 ± 1.1	8.8 ± 3.6	1.3 ± 0.2	24.3 ± 4.5	10.2 ± 1.4
1.2 ± 1.1	8.8 ± 4.2	1.0 ± 0.2	18.0 ± 3.7	7.4 ± 0.8
6.1 ± 1.0	46.0 ± 7.5	10.0 ± 4.5	6.2 ± 3.0	7.8 ± 2.4
6.6 ± 1.0	43.6 ± 3.9	12.3 ± 6.3	35.6 ± 5.0	12.7 ± 1.9
2.1 ± 1.0	30.0 ± 5.8	4.4 ± 1.6	-	12.5 ± 1.4
54.8 ± 21.5	128.6 ± 34.3	9.1 ± 3.3	13.2 ± 2.6	16.8 ± 5.1
47.7 ± 8.1	-	6.3 ± 4.9	9.7 ± 2.1	14.0 ± 2.6
6.4 ± 2.2	82.0 ± 12.6	3.9 ± 3.3	8.2 ± 1.9	12.4 ± 1.9
4.7 ± 1.2	-	5.5 ± 4.8	-	-
3.7 ± 2.1	-	7.6 ± 5.2	7.0 ± 1.6	5.8 ± 1.4
2.8 ± 1.6	-	7.6 ± 2.0	-	-
7.7 ± 1.5	34.4 ± 7.0	2.3 ± 1.4	-	4.5 ± 0.8
-	45.3 ± 5.0	-	-	-
-	13.8 ± 6.5	-	9.9 ± 2.3	-
79.8 ± 12.9	-	16.9 ± 11.5	7.7 ± 3.1	31.5 ± 5.4
3.5 ± 0.8	-	1.5 ± 0.7	0.8 ± 0.2	2.6 ± 0.7
13.9 ± 3.0	-	47.9 ± 15.7	-	-
-	25.0 ± 5.5	2.4 ± 0.6	14.5 ± 6.3	4.9 ± 1.2
-	17.1 ± 1.7	1.3 ± 0.6	31.0 ± 4.8	24.1 ± 4.1
-	-	-	42.6 ± 11.2	-
5.7 ± 1.2	-	2.3 ± 1.8	3.3 ± 0.4	7.4 ± 2.4
-	-	0.9 ± 0.2	-	-

nur relativ niedrige Histaminkonzentrationen gefunden werden. Hohe oder niedrige Histamingehalte sind deshalb entweder absolut oder nur relativ, d. h. bezogen auf den durchschnittlichen Histamingehalt der Organe einer Spezies auszudrücken.

Relativ hohe Histamingehalte in einem bestimmten Organ bei allen untersuchten Arten fanden sich interessanterweise in keinem Fall; es gab immer wieder Ausnahmen: So war der Histamingehalt in der Magenschleimhaut bei den meisten Arten hoch, nicht aber beim Schaf. Beim Duodenum und den anderen Darmabschnitten waren Ratte und Kaninchen eine Ausnahme, bei der Lunge die Ratte.

Relativ niedrige Histamingehalte fanden sich dagegen in der Niere und der Herzkammer aller untersuchten Arten. Ausnahmen für Organe mit niedriger Histaminkonzentration waren Herzvorhöfe beim Schwein und beim Meerschweinchen sowie die Glandula parotis von Rind und Ratte. Als Organe mit von Spezies zu Spezies stark wechselnder relativer Histaminkonzentration erwiesen sich die Glandula submandibularis, Leber, Milz und Schilddrüse. Allen Arten gemeinsam war die Abnahme des Histamingehaltes im Darmtrakt von oral nach aboral.

Bei einzelnen Säugerarten wurden die Histamingehalte einiger Organe noch mitgemessen, die sich in Tab. 2 nicht zusammenfassen ließen. Da es sich größtenteils um Organe handelt, in denen eine physiologische Funktion oder pathophysiologische Funktion von Histamin diskutiert wird, deren Histamingehalte bis heute aber weitgehend unbekannt ist (LORENZ und WERLE, 1972), wurden die Werte in einer weiteren Tabelle zusammengefaßt (Tab. 3).

Beim jungen, etwa 3 Monate alten Schwein wurden in allen Organen niedrigere Histaminkonzentrationen als bei erwachsenen Schweinen gefunden (Tab. 4). Das Verhältnis zwischen beiden ist aber in allen Geweben nicht gleich groß. In Zunge, Magen, Duodenum, Speicheldrüsen und Pankreas beträgt es z. B. 2 : 1

Tab. 3:

Histamingehalt einzelner Organe und Gewebe bei
verschiedenen Säugerarten.

Spezies	n	Gewebe und Histamingehalt ($\mu\text{g/g}$)
Miniatur- schwein	4	weicher Gaumen: $12,9 \pm 1,3$; Zwerchfell: $18,6 \pm 3,8$; Jejunum, proximal: 246 ± 18 , distal: 196 ± 28 ; Ileum, proximal: 214 ± 15 , distal: 144 ± 28 .
Hund	7	Zwerchfell: $12,1 \pm 4,7$; Leberkapsel: $45,1 \pm 17,2$; -parenchym: $38,3 \pm 16,0$; Ureter: $21,1 \pm 10,0$; Harnblase: $4,9 \pm 1,7$; Hoden: $1,2 \pm 0,4$; Nebenhoden: $36,4 \pm 12,4$.
Fuchs	3	Zwerchfell: $4,4 \pm 2,8$; Duodenum, oberer Schenkel: $63,7 \pm 23,2$, unterer Schenkel: $19,8 \pm 5,3$.
Schaf	5	Pansen, ventral: $2,5 \pm 0,3$, dorsal: $4,2 \pm 0,7$; Psalter: $3,3 \pm 1,4$; Duodenum, 1. Drittel: $23,4 \pm 2$; 2. Drittel: $47,7 \pm 8,1$, 3. Drittel: $62,7 \pm 25,7$; Jejunum, proximal: $47,7 \pm 8,1$, mittel: $51,0 \pm 12,2$; distal: $28,4 \pm 16,7$; Leberkapsel: $12,4 \pm 1,9$; -parenchym: $7,7 \pm 1,5$; Lymphknoten: $1,5$
Kaninchen	5	Zwerchfell: $1,0 \pm 1,2$; Appendix: $11,9 \pm 7,6$; Nebenniere: $1,1 \pm 0,4$; Glutaeus maximus: $1,2 \pm 0,5$; M. sternocleidomastoideus: $1,1 \pm 0,+$; M. masseter: $0,5 \pm 0,1$; Ureter: $0,9 \pm 0,8$; Harnblase: $1,0 \pm 0,2$; Corpus uteri: $0,8 \pm 0,2$; Ovar: $0,9 \pm 0,3$; Tube: $0,6 \pm 0,2$.

Mittelwerte $\pm$ S.D. Alle Organe stammten jeweils von denselben Tieren wie in Tab. . n = Anzahl der untersuchten Tiere. Beim Darm bezieht sich der Wert bei proximal auf den 1. Meter, bei distal auf den letzten Meter. Sonstige Bedingungen s. Tab. und Methodik.

Tab. 4:

Histamingehalt im Verdauungstrakt und einigen anderen Geweben von jungen Schweinen.

Gewebe	Histaminkonzentrationen ($\mu\text{g/g}$ Frischgewicht)	
	$\bar{X} \pm \text{S.D.}$	Extreme Werte
<u>Kopf:</u> Zunge, Spitze	7.6 $\pm$ 2.7	4.3 - 11.2
Körper	8.5 $\pm$ 4.6	3.3 - 11.5
Grund	4.2 $\pm$ 1.8	2.2 - 11.5
weicher Gaumen	11.0 $\pm$ 4.0	7.7 - 15.5
Tonsilla Palatina	21.1 $\pm$ 4.5	16.2 - 26.8
Pharynx	5.4 $\pm$ 2.6	3.1 - 8.5
Gl. submaxillaris	2.0 $\pm$ 0.8	1.1 - 4.0
Parotis	1.8 $\pm$ 1.1	0.7 - 4.4
Gl. sublingualis	3.2 $\pm$ 2.7	1.3 - 7.2
<u>Hals und Thorax:</u>		
Oesophagus, proximal	10.8 $\pm$ 1.2	5.1 - 12.4
distal	12.1 $\pm$ 2.6	7.0 - 14.7
Gl. thyroidea	13.5 $\pm$ 8.1	5.2 - 27.2
Thymus	9.7 $\pm$ 5.5	3.0 - 20.0
Lymphknoten	10.5 $\pm$ 5.8	1.3 - 15.4
M. sternothyroideus	0.9 $\pm$ 0.1	0.7 - 1.1
Lunge	54.0 $\pm$ 18.1	26.6 - 71.0
Herz, Vorhof	12.2 $\pm$ 4.1	4.8 - 18.0
Re. Ventrikel	6.2 $\pm$ 3.1	2.0 - 12.0
Li. Ventrikel	5.0 $\pm$ 3.8	1.9 - 9.2
Zwerchfell	6.5 $\pm$ 4.8	1.9 - 11.5
<u>Abdomen:</u>		
Magen, Fundus	44.5 $\pm$ 19.4	14.0 - 81.0
Corpus	55.1 $\pm$ 39.6	21.0 - 147.0
Antrum	30.3 $\pm$ 18.1	11.3 - 63.5
Duodenum	70.0 $\pm$ 36.5	26.6 - 159.0
Jejunum, proximal	63.3 $\pm$ 32.9	22.9 - 110.4
distal	47.5 $\pm$ 28.9	14.8 - 98.0
Ileum, proximal	60.1 $\pm$ 32.8	23.5 - 98.0
distal	45.9 $\pm$ 17.1	30.0 - 71.0
Coecum	29.2 $\pm$ 4.0	23.2 - 31.6
Colon, proximal	26.8 $\pm$ 7.4	11.7 - 33.0
distal	24.7 $\pm$ 1.0	23.0 - 26.8
Rektum	16.7 $\pm$ 3.9	13.2 - 23.3
Leber	7.8 $\pm$ 4.3	2.3 - 17.5
Gallenblase	7.7 $\pm$ 5.3	2.7 - 13.3
Pankreas	2.6 $\pm$ 1.6	1.1 - 6.0
Milz	17.3 $\pm$ 6.2	8.8 - 33.2
Bauchhaut	16.2 $\pm$ 1.6	15.0 - 18.0
Niere	1.1 $\pm$ 0.4	0.7 - 1.8
Nebenniere	1.6 $\pm$ 0.6	0.9 - 2.4

Mittelwerte von 14 Tieren. Die Bauchhaut ist aus der Umgebung des Nabels entnommen. Es wurde die gesamte Darmwand verwendet.

(von alt zu jung), in der Leber 3 : 1, in verschiedenen Abschnitten des Darmes 4 : 1, in der Lunge 6 : 1, in der Gallenblase sogar 7 : 1. Die Ursache hierfür dürfte in einer Zunahme der Mastzellichte beim erwachsenen Tier liegen, eine entsprechende Beziehung zwischen jungen und erwachsenen Säugern wurde verschiedentlich festgestellt (LORENZ und WERLE, 1972).

3.3. Histaminfreisetzung beim Schwein:

3.3.1. Histaminfreisetzung durch 48/80:

Um einen Anhalt über die Eigenschaften der Histaminspeicher beim Schwein zu erhalten, prüften wir die Möglichkeit einer Histaminfreisetzung durch Liberatoren von Mastzellhistamin (LORENZ et al., 1968, 1969).

3.3.1.1. Biologische Reaktionen und klinische Symptome der Histaminfreisetzung durch 48/80 bei jungen Schweinen: (Abb. 8)

Zunächst verabreichten wir 48/80, ein polymeres Aldolkondensat aus Formaldehyd und p-Metoxyphenathylmethylamin (Mac INTOSH und PATON, 1949) in Dosen, wie sie beim Hund verwendet wurden (LORENZ et al., 1969) und prüften seine Wirkung auf den peripheren Blutdruck (Abb. 2). Im Gegensatz zu allen bisher untersuchten Arten kam es dabei beim Schwein zu einem steilen initialen Blutdruckanstieg und erst dann zu einem steilen und langanhaltenden Blutdruckabfall. Er trat unabhängig von Geschlecht, Gewicht oder systolischem Ausgangsblutdruck der Versuchstiere auf und wurde bei neun Versuchen mit 48/80 in sieben Fällen beobachtet (Tab. 5). Im Durchschnitt betrug er 50 mm Hg, während die nachfolgende Blutdrucksenkung 80 mm Hg gegenüber der Ausgangslage betrug. Als weitere Besonderheit beim Schwein muß die relativ große Zahl von Versagern bei einer



Abb. 8:

Reaktionen des Schweines nach Gabe von 48/80:
Hyperämie der Haut mit Cyanose und petechialen
Blutungen, Quaddelbildung am Ohr und Protrusion
des Anus.

Tab. 5:

Wirkung von 48/80 auf den peripheren arteriellen
Blutdruck junger Schweine.

Schwein	Geschl.	Gewicht (kg)	Ausgangs- blutdruck (mm Hg)	Wirkung von 48/80 auf den Blutdruck anfängl. maximale Aussage- Senkung (mm Hg) folgendem Anstieg (mm Hg)	Zeit der anfängl. maximalen Senkung nach 48/80-Injektion (min)	
1	c	16	100	0	0 ⁺) -	
2	f	15	130	0	0 ⁺) -	
3	c	13	140	38	120 2	
4	f	17	125	0	40 3	
5	m	14	120	76	70 3	
6	f	14	150	62	95 4	
7	f	18	140	20	100 4	
8	c	15	150	72	66 6	
9	m	20	150	30	70 5	
10	m	15	120	0	0 ⁺) -	
11	f	12	120	0	90 5	
12	f	16	150	70	118 5	
Mittel- werte ± S.D.	-	15.4± 2.3	133 ± 16	52 ± ++) 23	82 ± ++) 29	4.3 ± ++) 1.3

Geschlecht: c = kastriert, f = weiblich, m = männlich.

+) Compund 48/80 blieb ohne Effekt.

++) Tiere, die resistent auf 48/80 waren, wurden nicht mitberechnet.

relativ hohen Dosis 48/80 angesehen werden (25 %), die bei Versuchen am Hund nicht beobachtet wurde. Weitere biologische Relationen und klinische Symptome nach Injektion von 48/80 am narkotisierten wie am wachen Schwein waren: Nasen- und Speichelsekretion, Hyperventilation, gelegentlich Bronchospasmus, Muskelkrämpfe, eine starke Hyperaemie der Haut mit Cyanose und petechialen Blutungen, Quaddelbildung (vor allem am Ohr), Protrusion des Anus (Abb. 8). Bei Eröffnung der Bauchhöhle wurde eine starke Hyperaemie des Darmes gefunden. Die Schleimhaut von Magen und Darm wies fleckförmige Rötungen und kleinere Blutungen auf. Der Magen war trotz Fastens voll gallehaltigen Sekretes.

3.3.1.2. Vollblut- und Plasmahistaminspiegel nach Injektion von 48/80 beim jungen Schwein:

Da sich alle diese Wirkungen von 48/80 mit Ausnahme der Blutdrucksteigerung, die sich als eine Besonderheit beim Schwein herausstellte (siehe unten), aus bereits an anderen Tieren beobachteten Wirkungen des Histamins erklären ließen (ROCHA e SILVA, 1966), versuchten wir, eine Histaminfreisetzung durch Bestimmung des Amins im Vollblut und Plasma nachzuweisen. Im Vollblut konnten wir nach 48/80 keine signifikante Erhöhung des Histaminspiegels finden. Im Gegenteil, zum Zeitpunkt des maximalen initialen Blutdruckabfalls wurde eher eine Verminderung des Histamingehaltes im Vollblut beobachtet, und erst nach 10 bis 15 Minuten lag die Histaminkonzentration geringfügig über der zu Beginn des Versuches (Abb. 9).

Der Histamingehalt des Plasmas nahm dagegen zum Zeitpunkt der maximalen initialen Blutdrucksenkung um 160 % zu und blieb bis zum Versuchsende erhöht (Abb. 9). Der Anstieg des Histaminspiegels im Plasma des Schweines stimmt quantitativ mit dem im Vollblut des Hundes nach Gabe von Histamin-Liberatoren überein (MESSMER et al., 1970). Da auch die Empfind-

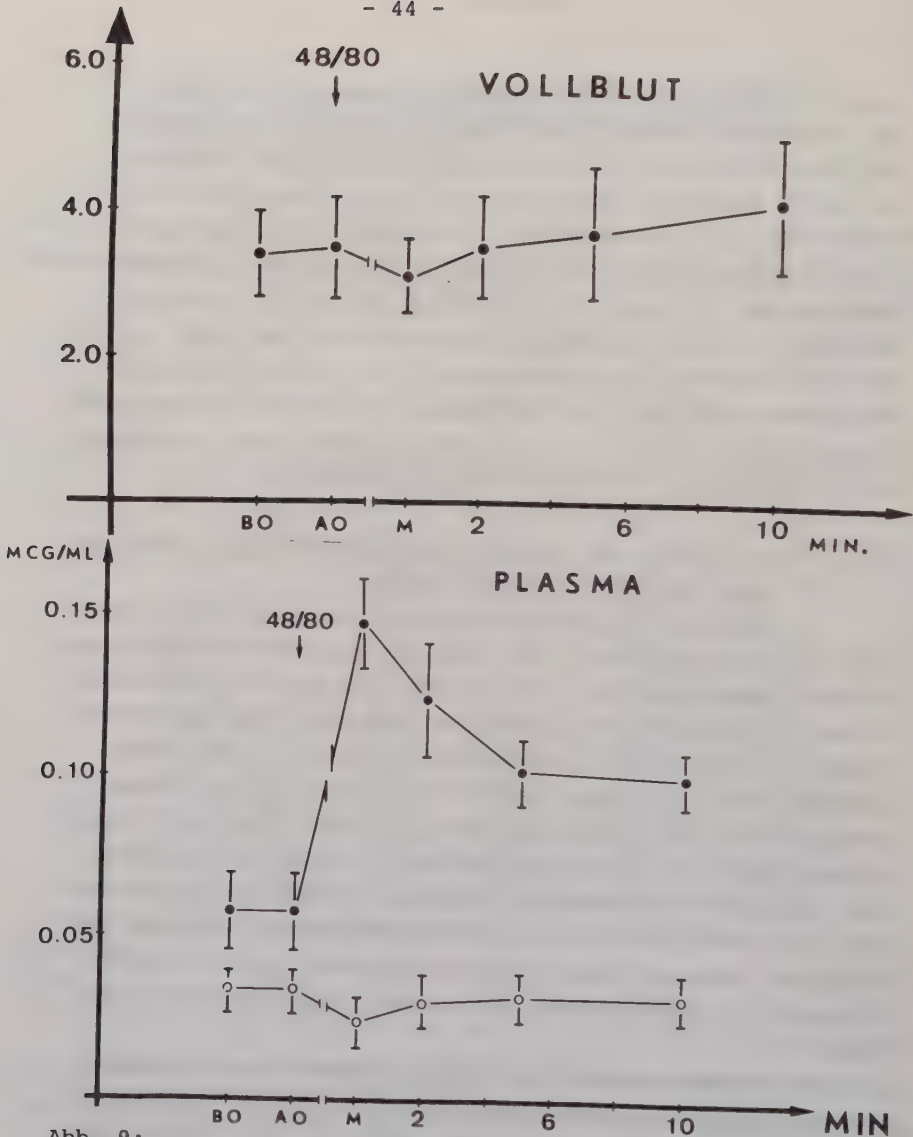


Abb. 9:

Histaminegehalt des Vollblutes und Plasmas vor und nach Injektion von Compund 48/80 bei jungen Schweinen.

Histaminegehalt in $\mu\text{g/ml}$ Blut oder Plasma als $\bar{X} + \text{S.E.M.}$

B.O. = Vor der Operation; A.O. = Nach der Operation

M = Maximale initiale Blutdrucksenkung

A. Histaminegehalt des Vollblutes, $n = 4$. Keine signifikante Änderung während des Versuches.

B. Histaminegehalt des Plasmas. ● - ● Tiere zeigen hypotensive Reaktionen nach 48/80, $n = 5$. Signifikanz A.O./M $p < 0.001$; A.O./2 $p < 0.05$; A.O./5 $p < 0.1$; A.O./10 $p < 0.05$. ○ - ○ Tiere zeigen keine hypotensiven Reaktionen nach 48/80, $n = 3$. Keine signifikanten Änderungen des Plasma-histaminspiegels während Versuch.

lichkeit des Schweines gegenüber Histamin in etwa der des Hundes entspricht, ebenso das Ausmaß der Blutdrucksenkung, sprechen diese Befunde zusammen mit der Zunahme des Histamingehaltes dafür, daß 48/80 beim Schwein Histamin freisetzt und dadurch seine Wirkungen zu erklären sind. Hierfür spricht auch die Korrelation zwischen dem Blutdruckabfall und dem Anstieg des Plasmahistamins (Abb. 10), die sich als hochsignifikant erwies. Ausgenommen werden müssen aber die tonisch-klonischen Muskelkrämpfe, die zentraler Natur sind, und deren Auslösung durch Histamin bisher nicht untersucht wurde. Bei Tieren, die nach 48/80 keine Hypotension zeigten, wurden weder Krämpfe noch ein Anstieg des Plasmahistaminspiegels nachgewiesen.

3.3.1.3. Histamingehalt in Geweben des jungen Schweines nach Injektion von 48/80:

Parallel zum Histamingehalt des Plasmas untersuchten wir den Histamingehalt verschiedener Gewebe vor und nach Injektion von 48/80. Um gleiche Versuchsbedingungen zu gewährleisten, wurden Gewebe 10 Minuten nach dem maximalen initialen Blutdruckabfall entnommen (Abb. 2). Dies entsprach einem Zeitpunkt von etwa 15 Minuten nach Injektion von 48/80. Verständlicherweise wurden die Tiere, die nach 48/80 eine Hypotension und eine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels zeigten, den Tieren gegenübergestellt, die auf 48/80 keine Reaktion zeigten oder aber nur scheinoperiert wurden (mit Injektion von gleichen Volumina NaCl und unter Einhaltung der Zeitverhältnisse). Während nun die letzteren beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen im Histamingehalt der Organe zeigten (Tab. 6), nahmen die Organe von Tieren, die eine Hypotension und erhöhte Plasmahistaminspiegel zeigten, teils an Histamin zu, teils ab, und einige blieben in ihrer Histaminkonzentration unverändert (Tab. 7).

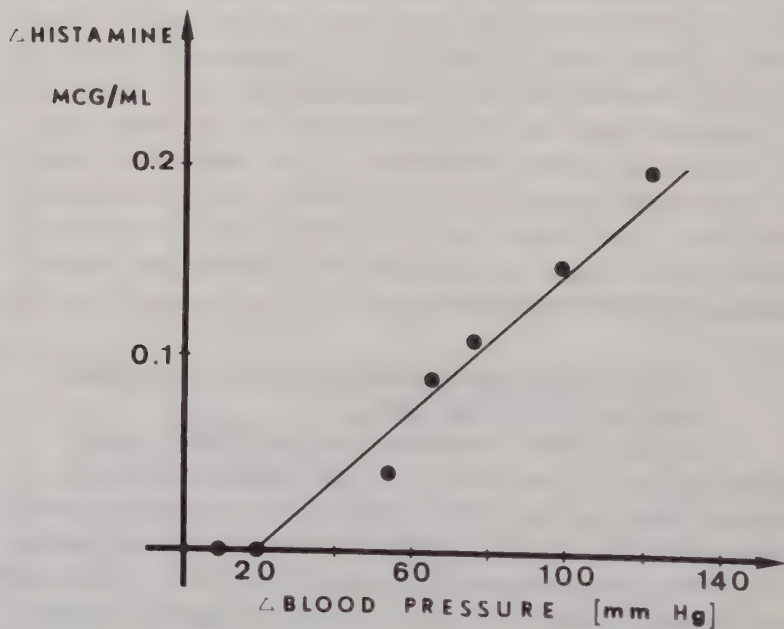


Abb. 10:

Abhängigkeit zwischen dem Abfall des peripheren arteriellen Blutdruckes und dem Anstieg der Histaminkonzentration im Plasma beim Schwein nach 48/80-Injektion. $r = 0.91$; $p = 0.005$

Der Histamingehalt der Leber nahm um 24 % ab. Dies war weniger als nach Gabe von Histaminliberatoren beim Hund (OJERS et al., 1941; COPENHAVER et al., 1953), wo 40 % und mehr freigesetzt werden können. Aus der Glandula submandibularis und Glandula parotis läßt sich beim Schwein bis zu 50 % des Histamin freisetzen (signifikant im t-Test für Paare). Dies steht im Gegensatz zu Befunden beim Hund (LORENZ et al., 1968) und Ratte (BRODIE et al., 1966), nach denen die Glandula submandibularis bei Kurzzeitversuchen Histamin speichert. Auch aus dem M. sternothyreoideus setzt 48/80 bis zu 40 % des Histamin frei (Tab. 7). Histaminspeicherung findet dagegen in der Magenschleimhaut statt. Sie ist im Antrum am größten und stimmt mit den Befunden bei Hund, Ratte und Katze überein (BEAVEN et al., 1967). Keine Veränderungen des Histamingehaltes nach 48/80 wurden in Milz und Thymus beobachtet. Zur Frage, an welcher Stelle des Magens nach Injektion von 48/80 Gewebe entnommen werden sollte, stellten wir folgende Versuche an:

Ringförmig um die vor 48/80 herausgenommenen Magentaschen wurde Gewebe entnommen sowie quadratische Stücke in einigem Abstand von der Tasche in derselben Höhe des Magens (Abb. 1). Die Histamingehalte nach 48/80 wurden verglichen. Eine Zunahme der Histaminkonzentration konnte in Corpus und Antrum in beiden Arealen in übereinstimmender Weise gefunden werden. Im Fundusbereich zeigte dagegen das ringförmige Gewebestück eine wesentlich geringere Zunahme als das quadratische. Bei insgesamt vier Versuchen mit Fundusgewebe enthielt das Ringstück $26,8 \pm 8,6 \mu\text{g/g}$, das quadratische Stück $47,6 \pm 11,3 \mu\text{g/g}$ ($p < 0,05$). Bei insgesamt sieben Versuchen mit Corpus und anderem Gewebe enthielt das Ringstück im Corpus $46,7 \pm 12,8 \mu\text{g/g}$, das quadratische Stück $43,8 \pm 14,1 \mu\text{g/g}$ ($p < 0,7$); im Antrum $28,8 \pm 14,7$ bzw. $27,5 \pm 8,8 \mu\text{g/g}$. Mikrozirkulationsstörungen könnten hierfür beim ringförmigen Gewebestück, das

Tab. 6:

Histamingehalt einiger Gewebe von jungen Schweinen vor und nach Injektion von Compund 48/80 bei Tieren ohne hypotensive Reaktionen und bei scheinoperierten Tieren.

Gewebe	Histaminkonzentrationen in $\mu\text{g/g}$			
	Resistenz d. Tiere auf 48/80		Scheinoperierte Tiere	
	vor 48/80	nach 48/80	vor NaCl	nach NaCl
Leber	6.4	7.1	5.2	5.9
Magenschleimhaut:				
Fundus	35.2	32.2	19.3	20.3
Corpus	47.0	43.0	28.5	26.3
Antrum	39.5	37.0	20.9	21.8
Gl. submaxillaria	2.2	2.3	1.7	1.6
Gl. parotis	2.9	2.8	1.6	1.5
Thymus	8.9	7.1	3.7	3.5
Milz	17.4	17.2	7.2	8.6
M. sternothyreoid.	0.9	0.9	0.4	0.3

Mittelwerte von 3 Tieren, die scheinoperiert wurden, und von 3 Tieren, die resistent auf 48/80 waren (keine hypotensive Reaktion, kein Anstieg des Plasmahistaminspiegels, aber eine normale Empfindlichkeit auf exogenes Histamin, was die Reaktion auf den Blutdruck betrifft).

Tab. 7:

Histamingehalt einiger Gewebe junger Schweine
vor und nach der Injektion von 48/80.

Gewebe	Histaminkonzentrationen (µg/g)		Änder.		Signifi-
	vor 48/80		nach 48/80		kanz
Leber	7.8 ±	1.5	5.9 ±	1.4	- 24 p < 0.05
Magenschleimhaut:					
Fundus	27.3 ±	10.4	38.8 ±	5.0	+ 42 p < 0.05
Corpus	32.6 ±	12.5	48.1 ±	11.4	+ 48 p < 0.05
Antrum	15.9 ±	10.2	37.1 ±	13.1	+ 131 p < 0.02
Gl. submaxillar.	2.12±	0.41	1.27±	0.65	- 40 p < 0.05
Gl. parotis	1.75±	0.47	0.88±	0.67	- 50 p < 0.05
Thymus	5.5 ±	2.4	5.7 ±	2.5	- -
Milz	13.6 ±	4.9	13.6 ±	4.2	- -
M. sternothyrr.	1.06±	0.26	0.65±	0.06	- 39 p < 0.02

Mittelwerte von 6 Tieren. Beim Magen wurde die Mukosa von der Muskularis in der Submukosaschicht getrennt. Der Blutdruckabfall nach 48/80-Injektion war zuletzt 40 mm Hg bei jedem Tier. Vor 48/80 wurden die rechte Submaxillarisdrüse, die Parotis und M. sternothyreoideus entfernt, nach 48/80 die linken.

ja die Naht des Taschenverschlusses enthält, verantwortlich gemacht werden. Die Entnahme des Magengewebes nach 48/80 kann also nicht willkürlich gewählt werden, sondern sollte in gleicher Höhe des Magens, aber entfernt von der Taschennaht vorgenommen werden.

3.3.2. Pharmakologische Wirkungen von Histamin beim Schwein:

Histamin senkte den peripheren arteriellen Blutdruck (Abb. 11) beim Schwein wie bei den meisten anderen Arten (ROCHA e SILVA, 1966). Das Schwein entspricht in seiner Empfindlichkeit gegenüber dem Histamin dem Hund, d. h., es ist relativ unempfindlich.

Auffällig aber war der biphasische Verlauf der Blutdruckkurve nach Histamin, der bei höheren Konzentrationen immer deutlicher wurde und in seiner initialen Blutdrucksenkung mit nachfolgender Blutdrucksteigerung bestand. Dieser biphasische Verlauf wurde beim Hund in den seltensten Fällen, beim Schwein dagegen nahezu in allen Versuchen beobachtet. Interessanterweise führte auch Betazol, ein Histaminanalogon, das als Stimulans der Magensaftsekretion verwendet wurde, zu derselben Reaktion, wobei sogar die Blutdrucksteigerung noch ausgeprägter war als die Senkung, und nicht zu selten fehlte letztere völlig (vgl. dagegen LORENZ et al., 1970, bei Hund und Katze). Dieser Befund erklärte mit großer Wahrscheinlichkeit auch die initiale Hypertension bei den Versuchen mit 48/80, die bei anderen Arten nicht beobachtet wurde. Wahrscheinlich führt Histamin beim Schwein zu einer besonders ausgeprägten Catecholaminfreisetzung (HOLTZ und PALM, 1966).

3.3.3. Histochemische Besonderheiten der Mastzellen des Schweines:

RILEY und WEST (1956) nahmen an, daß das Histamin der Schweinemagenmukosa in Nicht-Mastzellspeichern lokalisiert ist. Sie hatten die Schweinemagenschleimhaut in 4 %

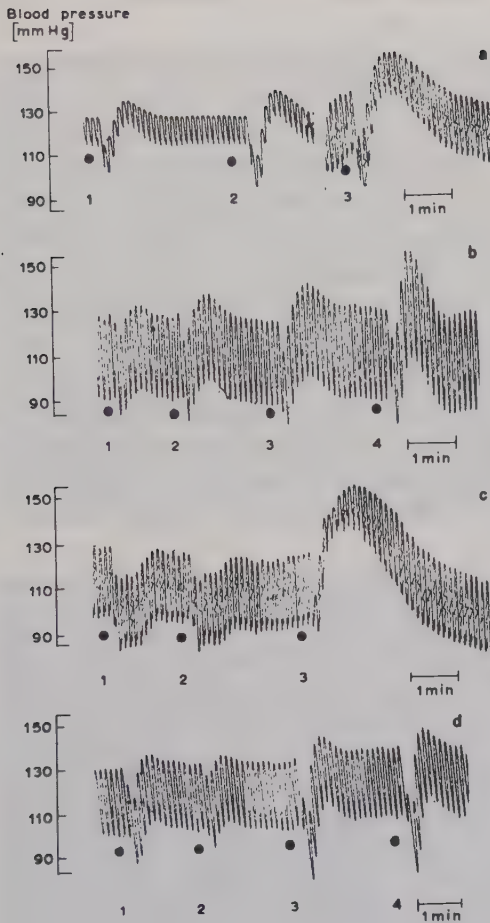


Abb. 11:

Wirkung von Histamin, Betazol, Serotonin und Kininen auf den peripheren arteriellen Blutdruck des jungen Schweines. Weibliches Schwein, 14 kg, Pentobarbital (35 mg/kg), Tracheotomie, künstliche Beatmung. Messung des Blutdruckes am Ludwig Mercury Manometer, i.v. Injektion in die V. femoralis: (a) Histamin (μ g): (1) 50, (2) 100, (3) 1000; (b) Betazol (mg): (1) 25, (2) 5, (3) 10, (4) 20; (c) Serotonin (μ g): (1) 50, (2) 100, (3) 1000; (d) Kinine (μ g): 1.0 Kallidin, (2) 1.0 Bradykinin, (3) 2.0 Kallidin, (4) 2.0 Bradykinin.

Formalin fixiert, anschließend mit Toluidinblau gefärbt und keine Mastzellen gefunden.

Nach 48/80-Behandlung nahm aber der Histamingehalt im Magen-Darm-Trakt des Schweines stark ab. Dies sprach dafür, daß das Schwein als einzige Ausnahme unter allen Säugern überwiegend "typische Mastzellen" im Magen-Darm-Trakt besitzt. Dabei gelang es auch uns nicht, in Formalin bzw. Bleiacetat fixierten Geweben Mastzellen anzufärben. Erst als wir Fixiergemische verwendeten, wie Heidenhain'sches "Susa" oder Carnoy'sches Gemisch, konnten die Mastzellen sichtbar gemacht werden.

Dies gelang am besten mit dem Carnoy'schen Gemisch. Wir ließen die 2 - 3 mm dicken Gewebestücke 3 Stunden fixieren, färbten anschließend mit 0,2 % Toluidinblau bei pH 4.0. Sichtbar wurden einmal violett angefärbte Mastzellen, zum anderen bei den mit 48/80 behandelten Tieren entgranulierte Mastzellen (Abb. 12 - 13).

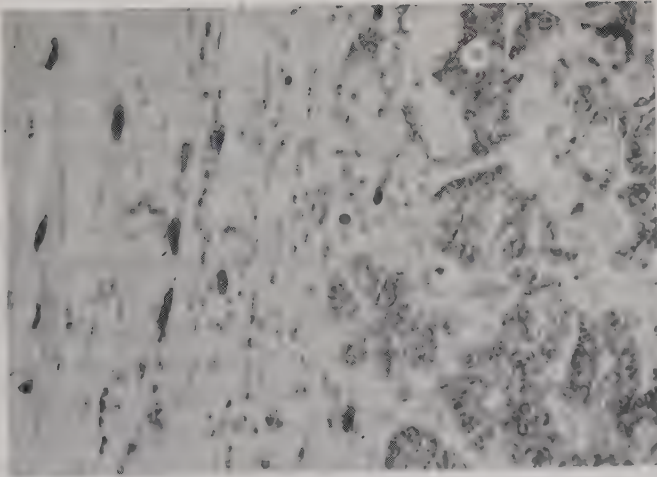


Abb. 12 und 13:

Mastzellen des Schweines im Magenkorpus. Fixierung mit Carnoy'scher Lösung. Färbung mit 0,2 %igem Toluidinblau bei pH 4. Vergrößerung Abb. 12 160-fach, Abb. 13 400-fach. Mastzellgranula rosa gefärbt.

3.3.4. Histaminfreisetzung beim Schwein während orthotoper homologer Lebertransplantation:

3.3.4.1. Histaminspiegel während der Lebertransplantation in Plasma und Vollblut von Spender und Empfänger vom Operationsbeginn bis zur anhepatischen Phase:

Blut im rechten Vorhof:

Die vor Eröffnung des Abdomens bei Spender und Empfänger gemessenen Plasmahistaminkonzentrationen (Tab. 8) waren im Durchschnitt um 70 % bzw. 50 % höher als die beschriebenen Normalwerte. Etwa 1 Stunde später aber, trotz erheblicher Manipulationen am Gastrointestinaltrakt, fiel der Histaminspiegel bei Spender und Empfänger um 60 bzw. 50 % ab und erreichte mit 21 ng/ml einen gleichen Wert bei beiden Tiergruppen, der während der Operation am Empfänger (Abb. 14) als Basiswert mehrfach erreicht wurde. Diese Plasmahistaminkonzentration dürfte damit dem Basalwert der untersuchten Tiergruppen entsprechen, während die erhöhten Werte 20 bzw. 50 min nach Narkoseeinleitung bereits die Folge einer Histaminfreisetzung darstellten, möglicherweise verursacht durch Narkotikum und Muskelrelaxans. Jedenfalls wurde die Abnahme des Histaminspiegels zu Beginn der Anoxie- bzw. der Bypassphase bei allen 14 Tieren beobachtet (Tab. 8) und stellte damit eine gewisse Regelmäßigkeit dar.

Außerdem ist wahrscheinlich die Infusion Hartmann'scher Lösung ohne größeren Einfluß auf den Histaminspiegel, denn die Basalwerte wurden auch beim Empfänger beobachtet.

Blut in der V. porta des Spenders:

Unabhängig aber davon war der Histaminspiegel im portalen Blutplasma beim Spender unmittelbar vor Beginn der Entblutung extrem hoch. Bei zwei der untersuchten Tiere, bei denen nach Eröffnung des Abdomens der Plasmahistaminspiegel in V. porta und rechtem Vorhof mit jeweils 50 bzw. 53 ng/ml

Tab. 8:

Plasmahistaminspiegel bei Spender und Empfänger unmittelbar vor Eröffnung des Abdomens und zu Beginn der Anoxie- bzw. Bypassphase.

Versuchs- tier Nr.	Gehalt in ng Histamindihydrochlorid/ g Frischgewicht					Empfänger		Zeit zwischen 1) u. 2) (min)
	1) Vor Eröffnung des Abdomens (20 min nach Narkose)	Spender 2) Beginn der Anoxie	Zeit zwischen 1) u. 2) (min)	1) Vor Eröffnung des Abdomens (50 min nach Narkose)	2) Beginn der By- pass- phase			
1	45	12	60	40	20	76		
2	70	41	55	65	24	90		
3	43	23	55	57	22	55		
4	50	30	65	41	20	75		
5	30	13	45	32	27	50		
6	64	13	60	42	22	105		
7	72	17	35	33	9	80		
$\bar{X} \pm S.D.$	53 ± 16	$21 \pm 11^{+)}$	54 ± 10	44 ± 12	$21 \pm 6^{++)}$	76 ± 10		

+) $p < 0,001$ ++) $p < 0,001$

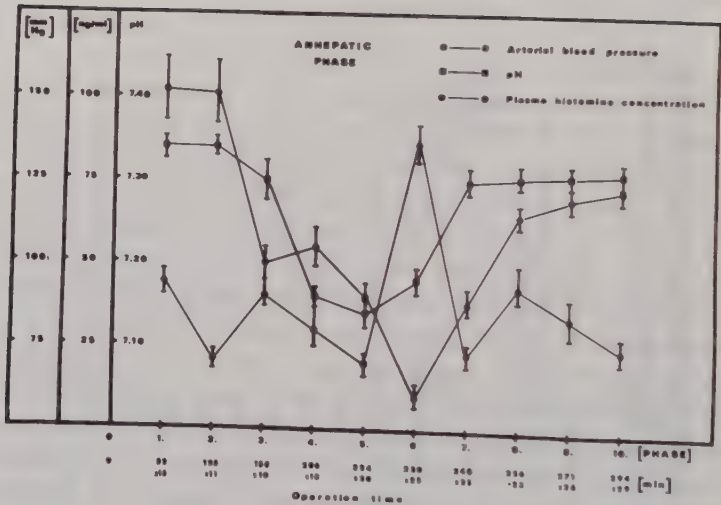


Abb. 14:

Plasmahistaminspiegel, arterieller Blutdruck und pH beim Empfänger während orthotoper homologer Lebertransplantation am Schwein.

Mittelwerte + S.E.M. aus sieben Experimenten. Auf der Ordinate ist die Plasmahistaminkonzentration aufgetragen, auf der Abszisse die durchschnittliche Operationszeit für die einzelnen Phasen des Experiments, bei denen die Abnahme des Blutes erfolgte. 0) Operationsbeginn, 1) 1 min vor Eröffnung des Abdomens, 2) 5 min nach Anlegen des Bypasses, 3) 1 min nach Beginn der anhepatischen Phase, 4) Beginn der Anastomosenbildung, 5) 1 min nach Freigabe der V. cava inferior (suprahepatisch), 6) 1 min nach Freigabe der V. porta, 7) 10 min nach Freigabe der V. porta, 1 min nach Freigabe der V. cava inferior (infrahepatisch), 8) 1 min nach Freigabe der A. hepatica, 9) 1 min nach Freigabe der Choledochusanastomose, 10) Operationsende. Signifikanz für Histamin: 1/2 p < 0,001; 2/3 p < 0,025; 3/5 p < 0,02; 5/6 p < 0,001; 7/8 p < 0,02; 8/10 p < 0,05.

etwa gleich hoch war, betrug der Histaminspiegel vor der Entblutung im rechten Vorhof 23 bzw. 30 ng, in der V. porta aber 104 bzw. 89 ng/ml.

Offensichtlich war die Leber trotz relativer Hypothermie noch immer in der Lage, Histamin aus dem portalen Blut zu entfernen, das wahrscheinlich durch die Manipulationen am Magen-Darm-Trakt freigesetzt wurde.

Blut in der V. porta des Empfängers:

Im portalen Blutplasma des Empfängers wurde Histamin 20 min nach Beginn der anhepatischen Phase bestimmt, indem Blut am Anfang des splenojugularen Bypasses entnommen wurde. Bei insgesamt 4 Messungen entsprach der portale Plasmahistaminspiegel mit 36 ± 13 ng/ml dem im rechten Vorhof (35 ± 11 ng/ml). Beide Werte sind gegenüber dem Basishistaminspiegel von 20 ng/ml (Abb. 14), der zu Beginn der Bypassphase erreicht wurde, ebenfalls erhöht. Wahrscheinlich kommt auch dieser Anstieg durch Histaminfreisetzung aus dem mit riesigen Histaminmengen versehenen Magen-Darm-Trakt zustande, auch wenn er zu dem gewählten Zeitpunkt nicht die hohen Werte im portalen Plasma des Spenders erreicht.

Blut im splenojugularen Bypass:

Nicht einheitlich kann die Frage beantwortet werden, ob während der Passage des Blutes durch das Kunststoffrohr des Bypasses (2 Bardic-Katheter Nr. 24, verbunden durch einen 90 cm langen Latexschlauch mit 8 mm Durchmesser) zusätzlich Histamin aus den Partikeln des histaminreichen Vollblutes (siehe oben) freigesetzt wird. Bei den oben beschriebenen 4 Messungen am Anfang des Bypasses wurde auch Blut am jugularen Ende desselben entnommen. In zwei Fällen war der Histaminspiegel des Plasmas am jugularen Ende um 40 und 80 % höher als am portalen Ende, in zwei Fällen um 30 und 90 % niedriger. Der Einfluß eines extracorporalen Shunts auf die Plasmahistaminkonzentration bedarf damit noch weiterer Klärung.

Transfusionsblut:

Im Transfusionsblut, das während der Infusion der Hartmann'schen Lösung und Entblutung des Spenders gewonnen und dem Empfänger während der anhepatischen Phase und 10 min nach der Revascularisation der Spenderleber im Empfänger infundiert wurde, konnte derselbe Histamingehalt im Vollblut und Plasma nachgewiesen werden wie beim Empfänger. So betrug die Histaminkonzentration im Vollblut bei den sieben Spendern $1,93 \pm 0,65$ ng/ml, bei dem Empfänger $2,0 \pm 0,45$ ng/ml, während die Plasmahistaminkonzentration mit 23 ± 10 ng/ml bei den Spendern denen beim Empfänger in der anhepatischen Phase mit 31 ± 14 bzw. 20 ± 4 ng/ml (Abb. 14) sowie 10 min nach Revascularisation mit 22 ± 8 ng/ml entsprach. Eine wesentliche Beeinflussung der Plasmahistaminkonzentration beim Empfänger in kritischen Phasen der Operation durch die Transfusion von Blut erscheint damit durch die quantitativen Beziehungen und den Zeitpunkt der Transfusion äußerst unwahrscheinlich.

3.3.4.2. Plasmahistaminspiegel während der Lebertransplantation beim Empfänger von der anhepatischen Phase bis zum Ende der Operation:

Während der anhepatischen Phase fällt der Plasmahistaminspiegel beim Empfänger bis auf etwa 20 ng/ml ab, ein Wert, der während der Operation zu verschiedenen Zeiten und auch am Ende gefunden wird (Abb. 14). Er dürfte den Normalwert des Plasmas bei dem untersuchten Tierkollektiv entsprechen. Auch nach Freigabe der V. cava inferior kommt es noch zu keinem Anstieg der Histaminkonzentration im Plasma. Nach Revascularisation der Leber durch Freigabe der V. porta aber, mit der die Ischämiezeit und die anhepatische Phase endete, kam es zu einem steilen Anstieg der Plasmahistaminkonzentration auf durchschnittlich etwa das Vierfache der Basiswerte

(Abb. 14). Diese Histaminfreisetzung stammt mit größter Wahrscheinlichkeit aus der ischämischen Leber, da ja im portojugularen Bypass nur etwa eine Histaminkonzentration von 36 ng/ml erreicht wurde (s.o.) und auch nach Freigabe der V. cava inferior (intrahepatisch) 10 min nach der Öffnung der portalen Anastomose keine Erhöhung der Plasmahistaminkonzentration, sondern eine vollständige Normalisierung des Histaminspiegels gemessen wurde. Diese Deutung wird weiterhin dadurch gestützt, daß nach Öffnung der A. hepatica-Anastomose noch einmal ein Anstieg des Plasmahistaminspiegels um etwa 100 % beobachtet wurde. 15 min später, nachdem die Choledochusanastomose freigegeben wurde, war der Plasmahistaminspiegel noch immer auf 34 ng/ml erhöht und erreichte erst bei Operationsende den Basiswert von 20 ng/ml.

Die Bestimmung des arteriellen Blutdruckes (Abb. 14) ergab eine mittlere Blutdrucksenkung zu Beginn der anhepatischen Phase. Da zur selben Zeit die Plasmahistaminkonzentration nicht auf höhere Werte anstieg als nach der Narkose und bei Freigabe der A. hepatica-Anastomose (Abb. 14), bei denen keine Hypotension gemessen wurde, hat die Hypotension zu Beginn der anhepatischen Phase mit allergrößter Wahrscheinlichkeit nichts mit Histaminfreisetzung zu tun. Anders dagegen verhält es sich mit der erneuten Hypotension nach Eröffnung der portalen Anastomose. Diese verläuft zeitgleich mit der starken Histaminfreisetzung, die im Plasma gemessen wurde und könnte damit in erster Linie durch Histamin verursacht sein. Die bei den Versuchen beobachtete Azidose war vor allem in der anhepatischen Phase ausgeprägt. Sie erhöhte sich während der Revascularisation nicht. Deshalb wurde die bei Eröffnung der portalen Anastomose beobachtete Hypotension in erster Linie auch nicht mit der Azidose in Verbindung gebracht.

3.3.5. Histaminfreisetzung bei isolierter Leberperfusion:

Nach Reperfusion zeigten nur 4 von 7 isolierten Lebern einen deutlichen Abfall ihres Histamingehaltes. Auch zeigte der Histaminspiegel im Effluat der drei Organe, in denen keine Histaminfreisetzung nachgewiesen werden konnte, zu keiner Zeit eine Zunahme der Histaminkonzentration bei Reperfusion, wohingegen der Anstieg im Effluat der 4 Organe, aus denen Histamin freigesetzt wurde, das 3- bis 4-Fache betrug (Abb. 15).

Die Histaminbestimmungen im Gewebe und in der Perfusionsflüssigkeit zeigten in vier Fällen eine Histaminfreisetzung aus der Leber bei der Reperfusion, die sehr ähnlich der Revascularisationsphase bei der Lebertransplantation ist. Im Durchschnitt lag die Abnahme der Histamingesamtmenge pro Leber bei 4,13 mg, die Zunahme im Effluat war 206 µg pro Leber, berechnet aus der Differenz zwischen der Histaminkonzentration der letzten Portion der Initialperfusion und jeder Probe der Reperfusion. Dabei erschien nur 0,5 % des freigesetzten Histamins im Effluat; die verbleibende Menge wurde wahrscheinlich durch die hochaktive Histaminmethyltransferase der Schweineleber metabolisiert.

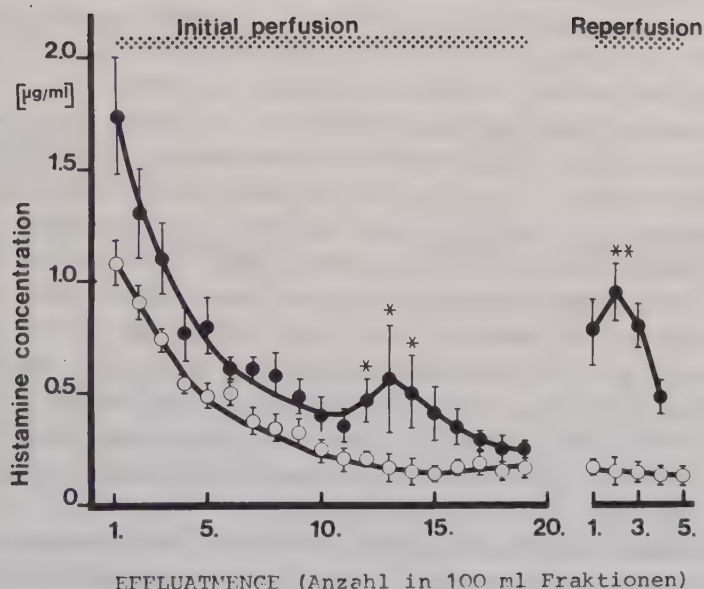


Abb. 15:

Histaminkonzentration im Effluat von isoliert perfundierter Schweineleber. Mittelwert + S.E.M. Bei 4 Lebern kam es zu einem Anstieg des Histamingehaltes (o - o), bei 3 Lebern fand sich kein Anstieg (o - o). + Weder signifikante Unterschiede im Student's-t-Test noch im T-Test für gepaarte Daten. ++ Unterschiede zwischen der letzten Fraktion der Initialperfusionsperiode und der 2. Fraktion der Reperfu-sionsperiode signifikant im T-Test für gepaarte Daten. (p 0,05).

3.4. Histaminfreisetzung beim Hund durch Cremophor El:

Cremophor, ein Netzmittel, wird in der Humanmedizin als Lösungsvermittler verschiedener schlecht wasserlöslicher Arzneimittel verwendet. Es besteht aus einem Gemisch hydrophober und hydrophiler Komponenten (Abb. 16).

3.4.1. Histaminspiegel im Vollblut und Gewebe nach Injektion von Cremophor:

Bei Hund und Katze erwies sich Cremophor nach intravenöser Applikation als Histaminliberator (Tab. 9), nicht dagegen bei Mensch, Schwein, Kaninchen und Ratte. Beim Hund war diese Histaminfreisetzung so stark, daß eine schwere arterielle Hypotension bei den meisten Versuchstieren beobachtet wurde. Diese verlief mit dem Anstieg der Histaminkonzentration im Vollblut parallel (Abb. 17). Die Gewebe, aus denen durch Cremophor Histamin freigesetzt wurde, waren von denen bei anderen Histaminliberatoren verschieden (Tab. 10). In Bauchhaut und Pankreas wurde eine Abnahme des Histamingehaltes um etwa $\frac{3}{4}$ des Ausgangswertes festgestellt, während er in Lunge und Leber überraschenderweise unverändert blieb. In der Milz nahm er sogar zu, was sich allerdings statistisch nicht sichern ließ. Auch die quergestreifte Muskulatur zeigte keine Abnahme des Histamingehaltes. Überraschende Ergebnisse wurden von uns in den Geweben des Magen-Darm-Traktes gefunden. Hier nahm die Histaminkonzentration nach dreitägiger Behandlung mit Cremophor ab, weniger im Magen, ausgeprägter in der Darmwand. Cremophor ist damit der erste Histaminliberator, der Histamin sowohl aus typischen Mastzellen (Haut) als auch aus atypischen Mastzellen (Darm) freisetzt.

Abb. 16:

DAS DETERGENS CREMOPHOR E1

Cremophor E1-Mischung

Hydrophobe Komponente

(ORPE 84 %)

1. Ricinolsäure -
Polyglycolester

2. Glycerin, Polyglycoläther

Hydrophile Komponente

(16 %)

1. Polyglycole

2. Glycerin, Polyglycoläther

Tab. 9:

Blutdruckabfall durch Cremophor El.

Spezies und Gemisch	n	Gegebene Dosismenge (ml/kg)	Maximale Dosis (ml/kg)	Blutdruckabfall (mm Hg) Mittelwert + S.D.	Grenzwerte
<u>Mensch:</u>					
Epontol ^R -MWP	15	0.02 - 0.05	0.05	3 + 2	0 - 15
<u>Schwein:</u>					
Epontol ^R -MWP	4	0.01 - 0.3	0.30	10 + 7	3 - 20
<u>Hund:</u>					
Epontol ^R -MWP	8	0.005-0.04	0.01-0.04	84 + 30	32 - 125
ORPE, ungelöst	5	0.005-0.06	0.01-0.06	94 + 15	70 - 112
Cremophor El	3	0.01 - 0.1	0.01-0.1	85 + 6	78 - 90
<u>Katze:</u>					
Epontol ^R -MWP	3	0.01 - 0.3	0.07-0.3	76 + 14	60 - 88
Cremophor El	2	0.1 - 0.2	0.2	85	78; 92
<u>Kaninchen:</u>					
Epontol ^R -MWP	3	0.03 - 0.5	0.5	7 + 12	0 - 20

n = Anzahl der Probanden oder getesteten Tiere

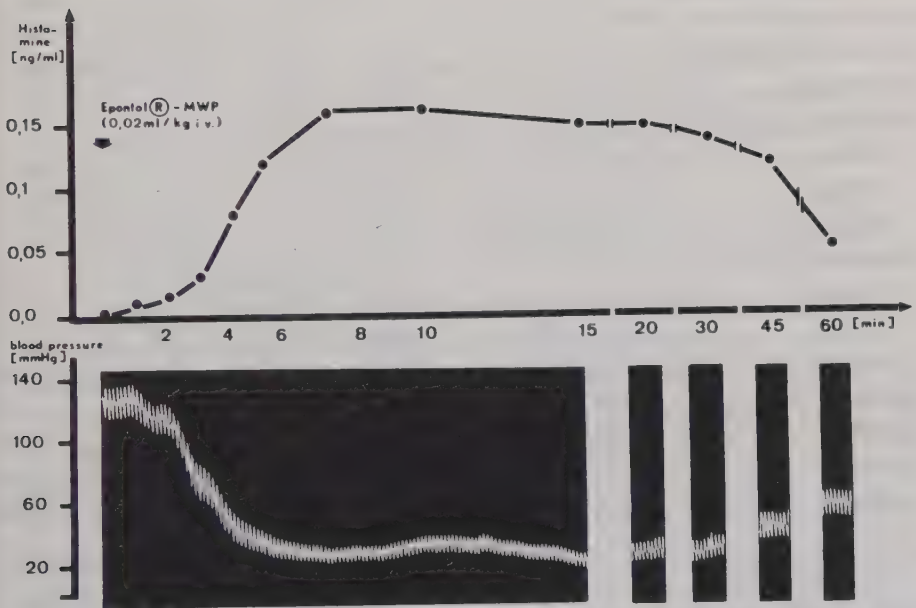


Abb. 17:

Abfall des Blutdruckes und Anstieg des Histamin-
gehaltes im Blut beim Hund nach Injektion von
Cremophor El (Epontol^(R)-MWP 0.02 ml/kg i.v.).

Tab. 10:

Histaminfreisetzung in gastrointestinalen

Organen des Hundes durch Epontol-MWP.

Organ oder Gewebe	Histamingehalt in $\mu\text{g/g}$ Frischgewicht ($\bar{x} \pm \text{S.D.}$)		Zu- oder Abnahme ($\pm \%$)	Signifi- kanz
	unbehandelt	behandelt		
Gl.submandibularis	31,9 $\pm$ 9,8	23,2 $\pm$ 5,3	- 27	p < 0,1
Gl.parotis	7,4 $\pm$ 1,7	5,8 $\pm$ 1,5	- 22	p < 0,1
Magenschleimhaut				
Fundus	101 $\pm$ 15	81 $\pm$ 22	- 20	p < 0,1
Corpus	117 $\pm$ 37	102 $\pm$ 24	- 13	-
Antrum	69 $\pm$ 25	44 $\pm$ 18	- 36	p < 0,1
Magenmuskulatur				
Fundus	40,8 $\pm$ 12,6	40,1 $\pm$ 9,5	-	-
Corpus	39,0 $\pm$ 12,7	36,0 $\pm$ 12,7	- 8	-
Antrum	28,4 $\pm$ 5,5	13,0 $\pm$ 7,1	- 54	p < 0,005
Jejunum	145 $\pm$ 26	88 $\pm$ 21	- 39	p < 0,005
Ileum	84 $\pm$ 17	57 $\pm$ 19	- 32	p < 0,05
Colon	77 $\pm$ 19	49 $\pm$ 18	- 37	p < 0,05
Pankreas	11,4 $\pm$ 3,6	2,8 $\pm$ 2,1	- 75	p < 0,001

Untersucht wurden 6 Paare aus demselben Wurf.

3.4.2. Klinische Symptome beim Hund nach Injektion von Cremophor El:

Alle Tiere, denen im wachen Zustand Cremophor injiziert wurde, zeigten Benommenheit, Prostration und starken Juckreiz (Kratzen, Scheuern).

An den Körperpartien, an denen sehr heftig gekratzt wurde, fiel eine massive Rötung der Haut auf, so am Bauch, an der Unterseite des Halses, unter den Achseln, im retroaurikulären Bereich sowie am Anus.

Weiterhin wurde eine intensivierte Atmung beobachtet mit einem leichten expiratorischem Stridor sowie langanhaltendes Zittern der Extremitäten und gelegentlich Schütteln des Körpers. 5 bis 10 Minuten nach Injektion trat Diarrhoe ein.

3.4.3. Pathologisch-anatomische Befunde am Hund nach Injektion von Cremophor El:

Leber: Das Organ war insgesamt vergrößert und um etwa 1/4 schwerer als bei den Kontrolltieren. Die Kapsel war gespannt, das Organ dunkelrot gefärbt und von fester Konsistenz. Beim Einschneiden floß Blut aus den erweiterten Sinusoiden. Aus diesem makroskopischen Befund darf auf eine akute Stauung geschlossen werden, die beim Hund mit dem nach Histaminfreisetzung entstehenden "out-flow-block" zu erklären ist.

Lunge: Beim Öffnen des Thorax fiel auf, daß die Lungen nicht in sich zurücksanken, sondern den halben Thoraxraum ausfüllten. Der Fingerdruck hinterließ eine Delle. Die Farbe der Lunge war rot-gräulich. Dieser makroskopische und der klinische Befund sprechen für ein Lungenemphysem.

Magen: Von den sieben untersuchten Hunden zeigten vier eine Rötung der Schleimhaut mit kleinen, etwa stecknadelkopfgroßen petechialen Erosionen. Zwei der Hunde hatten erbsengroße Ulcera.

Darm: Bei allen von uns untersuchten Tieren fand sich eine Rötung des gesamten Darmes, die besonders ausgeprägt im Jejunum und proximalen Ileum war, weniger aber im Colon und Rektum (Abb. 18).

Milz: Im Gegensatz zu den Befunden an Kontrolltieren konnte bei den behandelten Hunden eine leichte Vergrößerung des Organes festgestellt werden.

Bei Niere und Herz konnten keine makroskopischen Veränderungen festgestellt werden.

3.4.4. Mikroskopische Befunde:

Bei der histologischen Betrachtung konnten - wie bereits bei der makroskopischen Beurteilung - eine Stauung der Leber, ein Lungenemphysem und eine akute Entzündung des Magen-Darm-Traktes festgestellt werden, die mit einer massiven Infiltration an eosinophilen Granulozyten einherging (Abb. 18 a - E).

3.4.5. Quantitative histologische Befunde:

Veränderung der Mastzelldichte nach Injektion von Cremophor El:

Nach Injektion von Cremophor El kam es in vielen Organen zu einer Abnahme der Mastzelldichte im Gewebe (Tab. 11). Diese verlief in den meisten Fällen der Abnahme des Histamingehaltes (Tab. 10) parallel. Eine Ausnahme bildete hierbei lediglich die Lunge, deren Histamingehalt sich nicht veränderte. Diese Diskrepanz ist möglicherweise durch vermehrte Speicherung von Histamin zu erklären.



Abb. 18:

Massive Rötung des proximalen und distalen
Jejunums nach Gabe von Cremophor El.

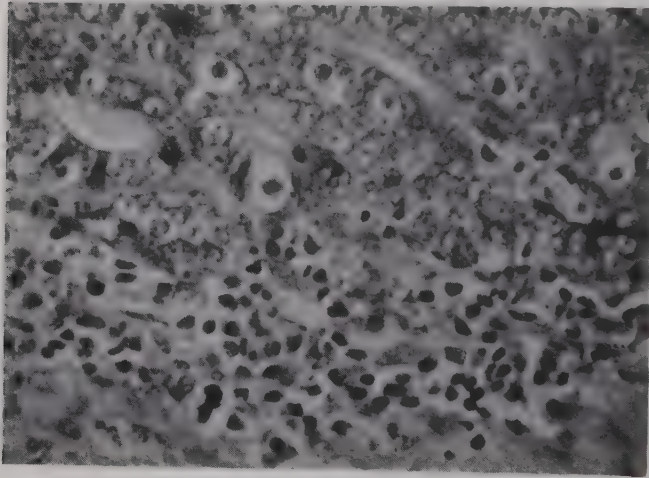
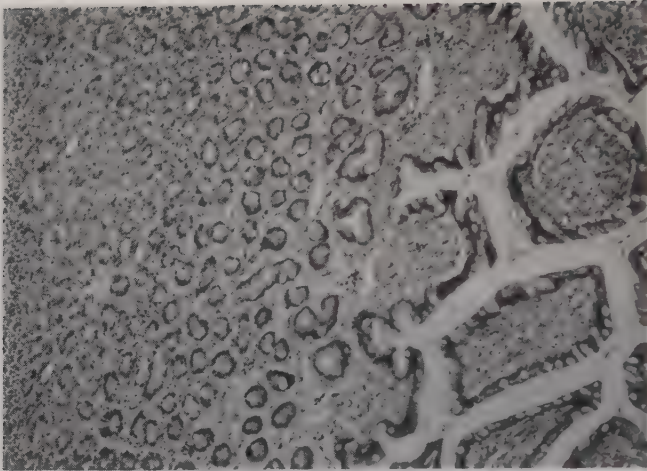


Abb. 18a + b:

Jejunum des Hundes in der Übersicht (a) in 18-facher und in 320-facher Vergrößerung (b) nach Behandlung mit Cremophor El. Deutlich vermehrte eosinophile Granulocyten in der lamina propia (Hämatoxilin-Eosin-Färbung).

Tab. 11:

Mastzellgehalt einiger Gewebe des Hundes
nach Cremophor El-Behandlung.

Gewebe	Mastzellgehalt ohne Behandlung	Anzahl der Zellen/mm ² $\bar{x} \pm \text{S.D.}, n = 6$ mit Behandlung	Abnahme (%)	Signi- fikanz
Bauchhaut	86 $\pm$ 39	11 $\pm$ 3	87	p < 0.001
Lunge	114 $\pm$ 49	68 $\pm$ 38	40	p < 0.1
Leberparenchym	85 $\pm$ 21	54 $\pm$ 14	37	p < 0.02
Magenschleimhaut				
Fundus	156 $\pm$ 6	79 $\pm$ 36	51	p < 0.001
Corpus	111 $\pm$ 38	68 $\pm$ 27	39	p < 0.05
Antrum	125 $\pm$ 17	45 $\pm$ 15	64	p < 0.001
Jejunum	123 $\pm$ 10	66 $\pm$ 33	46	p < 0.001

3.5. Histaminfreisetzung beim Menschen durch Narkotika:

3.5.1. Plasmahistaminspiegel bei Infusion von Histamin und seine Beziehung zu Herzfrequenz und Blutdruck:

Bei drei gesunden Studenten (2 männlich (Eigenversuch), 1 weiblich) versuchten wir zu prüfen, ob:

1. Histaminmengen, die eine mäßige bis mittlere Magensaftsekretion hervorrufen, zu einer Erhöhung des Plasmahistaminspiegels führen,
2. eine Beziehung besteht zwischen der infundierten Histaminmenge und der Erhöhung des Plasmahistaminspiegels.

Ersteres war bisher von EMMELIN et al. (1941 und 1955), letzteres von ADAM et al. (1954) verneint worden. Mit der neuen, hier beschriebenen Methode zur Plasmahistaminbestimmung war es möglich, nach Infusion der entsprechenden Histaminmengen (18 - 90 ng/kg und min) einwandfrei eine Erhöhung des Histaminspiegels im Plasma zu messen und eine Beziehung zwischen infundierter Histaminmenge und der Erhöhung des Plasmahistaminspiegels nachzuweisen (Abb. 19). Damit wurde (mit entsprechender Vorsicht) eine Basis dafür geschaffen, bei Messung von Plasmahistaminkonzentrationen nach Narkotika die Menge des freigesetzten Histamins abschätzen zu können.

Bis zu einer Histamindosis von 45 ng/kg und min traten bei allen drei Probanden keine subjektiven Beschwerden oder klinische Symptome auf. Der Blutdruck und auch die Herzfrequenz, die als relativ empfindlicher Indikator einer Histaminfreisetzung gelten, blieben bis zu dieser Dosis unverändert. Erst bei 90 ng/kg und min kam es trotz Gabe eines H_1 -Rezeptor-Antagonisten zu einer leichten Tachycardie sowie zu Kopfschmerzen und Atembeschwerden.

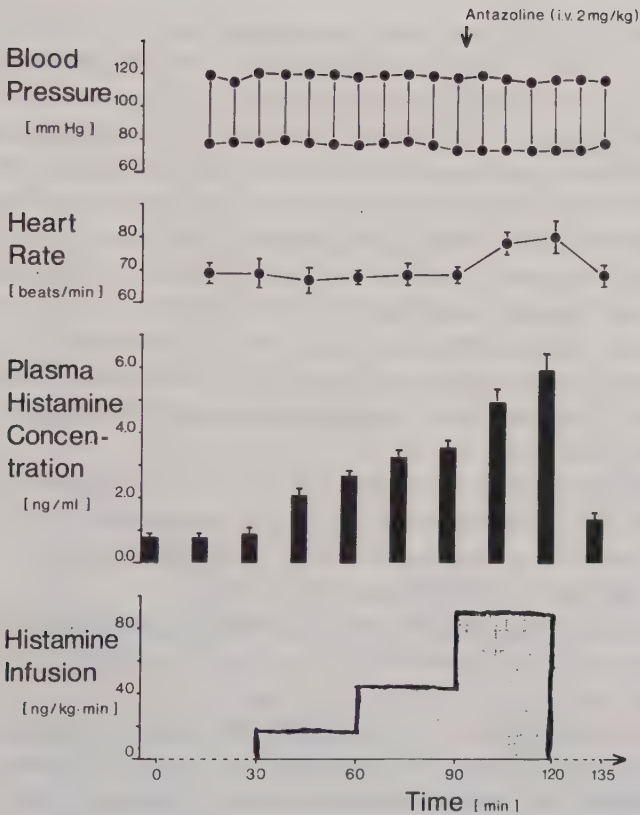


Abb. 19:

Plasmahistaminkonzentration, Blutdruck und Herzfrequenz
nach intravenöser Infusion von steigenden Histamindosen.

Mittelwerte $\pm$ S.E.M., von drei Probanden.

o ——— o Blutdruck
 o - - - - - o Herzfrequenz
 Plasmahistamin
 Histamininfusion

3.5.2. Histaminfreisetzung durch Propanidid und Thiopental:

Nach Verabreichung von Propanidid in Dosen, wie sie bei Narkosen in der Klinik verwendet werden, stieg der Histamingehalt des Plasmas signifikant auf etwa 350 % der Norm an (Tab. 12). Entsprechend den gewählten Zeiten der Blutabnahme wurden die höchsten Werte der Histaminfreisetzung bei allen zwölf Versuchspersonen nach 5 min gemessen und waren damit noch zu einem Zeitpunkt erhöht, in der die Narkose durch Propanidid bereits beendet war. Erst 30 Minuten nach der Injektion wurden die Ausgangswerte in etwa wieder erreicht. Lange Zeit wurde der Lösungsvermittler des Propanidid, das Cremophor, als Ursache einer möglichen Histaminfreisetzung beim Menschen angesprochen.

Deshalb wurden dieselben Probanden, die zuvor Propanidid erhielten, mit dem Lösungsvermittler allein behandelt. Der Anstieg des Plasmahistaminspiegels um 20 % erwies sich aber statistisch als nicht signifikant (Tab. 12).

Durch Thiopental wurde dagegen bei den Versuchspersonen eine Histaminfreisetzung in demselben Ausmaß wie nach Propanidid nachgewiesen (Tab. 12).

Die Histaminfreisetzung nach Propanidid bei den zwölf Normalpersonen verursachte keine allergischen oder gar anaphylaktoide Reaktionen. Es fehlten Bronchospasmus, Erythem- und Oedembildung sowie Reaktionen vonseiten des Kreislaufes. Nur eine etwa halbmaximale Magensaftsekretion wurde bei den Probanden festgestellt (Abb. 20). Bei gleichzeitiger Messung der biologischen und biochemischen Parameter kam es unmittelbar nach Injektion von 7 mg/kg Propanidid zur typischen Tachycardie und leichten Hypotension, die aber innerhalb von 3 Minuten wieder verschwanden. Da die Veränderungen beider Kreislaufparameter mit dem Anstieg des Histamins im Plasma zeitlich nicht übereinstimmten, wurden sie damit auch nicht in Verbindung gebracht.

Tab. 12:

Plasmahistaminkonzentration beim Menschen vor und nach intravenöser

Injektion von Propanidid, Cremophor und Thiopental.

Zeit nach inj.	Propanidid		Cremophor		Thiopental	
	Histamingehalt ($\mu\text{g/ml}$)	Anstieg (%)	Signifikanz	Histamingehalt ($\mu\text{g/ml}$)	Anstieg (%)	Signif.
	0.85 ± 0.33	-	-	0.86 ± 0.36	-	-
	2.10 ± 1.30	150	$p < 0.005$	1.03 ± 0.63	20	$p < 0.4$
	-	-	-	0.88 ± 0.50	-	-
	3.80 ± 2.10	345	$p < 0.005$	0.92 ± 0.58	7	-
	-	-	-	0.94 ± 0.76	10	-
	2.40 ± 1.70	280	$p < 0.01$	0.88 ± 0.69	-	-
	1.50 ± 0.55	75	$p < 0.005$	0.89 ± 0.50	-	-
	1.10 ± 0.52	30	$p < 0.2$	-	-	-
				0.80 ± 0.32	-	-
				4.2 ± 3.1	420	$p < 0.01$
				2.9 ± 1.3	-	-
				2.0 ± 0.9	260	$p < 0.001$
				1.6 ± 0.64	150	$p < 0.005$
				1.0 ± 0.48	100	$p < 0.001$
				-	25	$p < 0.4$

Mittelwerte + S.D. Mit Propanidid (i.v. 7 mg/kg, Injektionszeit 20 sec) und Cremophor (i.v. 0.15 ml/kg, Injektionszeit 20 sec) wurden 12 männliche Studenten untersucht, mit Thiopental (i.v. 5 mg/kg, Injektionszeit 20 sec) 8 männliche.

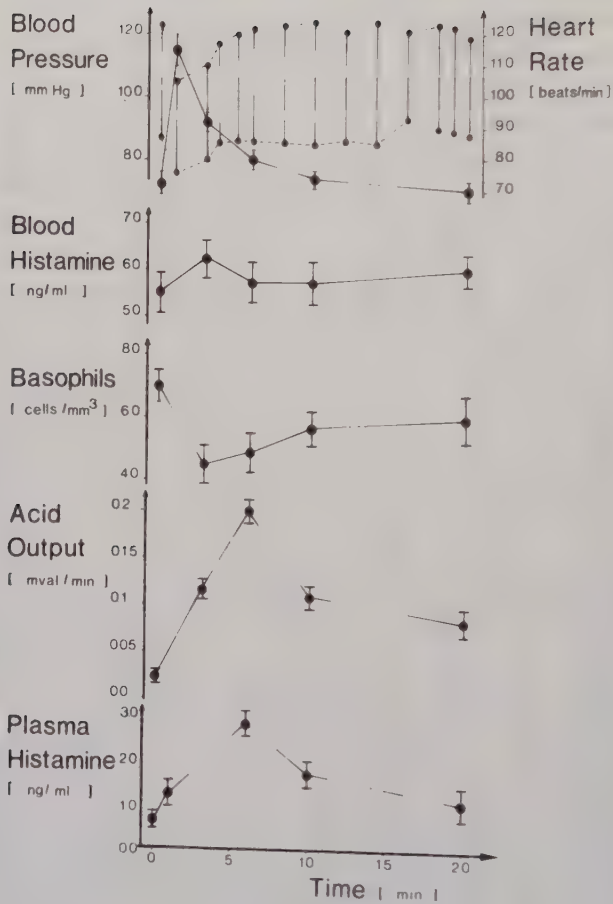


Abb. 20:

Histaminkonzentration im Gesamtblut und Plasma, Basophilen, Magensaftsekretion, Blutdruck und Herzfrequenz nach i.v. Injektion von Propanidid. Mittelwerte + S.E.M. von fünf Probanden nach Propanididinjektion, 7 mg/kg, i.v. Injektionszeit 20 sec.

Im Gegensatz hierzu stand die Stimulierung des Magensaftes, die parallel dem Plasmahistaminanstieg verlief. Die Histaminkonzentration im Vollblut veränderte sich nur geringfügig und nicht signifikant, dafür fielen die Basophilen im Blut auf 60 % des Ausgangsgehaltes ab. Dieselben Veränderungen der biochemischen und biologischen Parameter wie nach Propanidid wurden nach Injektion von Thiopental beobachtet (Abb. 21).

Cremophor dagegen führte in allen Fällen nur zu nichtsignifikanten Reaktionen. Die Werte für Blutdruck und Herzfrequenz durch Propanidid, Cremophor und Thiopental sind in Tab. 13 noch einmal zusammengefaßt.

Aus den Ergebnissen zur Histaminfreisetzung durch Propanidid und Thiopental können folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Bei normalen Versuchspersonen führt die i.v. Injektion von beiden Narkotika zu einer Histaminfreisetzung in das Plasma, die zwar ausreicht, um eine Magensaftsekretion hervorzurufen, nicht aber zu wesentlichen Reaktionen des Kreislaufes führt. Denn eine Zunahme der Herzfrequenz ist eine der empfindlichsten Reaktionen des Kreislaufes auf Histamin (LECOMTE, 1956).
2. Die bei normalen Versuchspersonen auftretenden Veränderungen des Kreislaufes, wie Tachycardie und Hypotension, sind nicht auf eine Histaminfreisetzung ins Plasma zurückzuführen. Eine Histaminfreisetzung im Herzmuskel als Ursache dieser Reaktionen ist damit allerdings nicht auszuschließen und müßte gesondert untersucht werden.
3. Bei Versuchspersonen und Patienten mit Störungen der Histaminspeicherung oder des Histaminabbaues sowie einer "allergischen Diathese" ist es nicht auszuschließen, daß es nach Injektion von Propanidid und Thiopental zu einer beträchtlichen Histaminfreisetzung mit starken Reaktionen vonseiten

des Kreislaufes kommen kann. Drei solcher Zwischenfälle wurden von LORENZ et al. (1972) beschrieben.

3.5.3. Histaminfreisetzung nach Methohexital:

Von acht Probanden, die Methohexital in einer Dosis von 1,5 mg/kg erhielten, wurde bei sechs Personen eine Histaminfreisetzung nachgewiesen (Tab. 14). Die durchschnittliche Plasmahistaminkonzentration stieg fünf Minuten nach Injektion des Narkotikums um ungefähr 200 % an. Damit war die Histaminfreisetzung zwar geringer als nach Gabe von Propanidid und Thiopental, doch betrug die Dosis von Methohexital auch nur ein Fünftel von der des Propanidid.

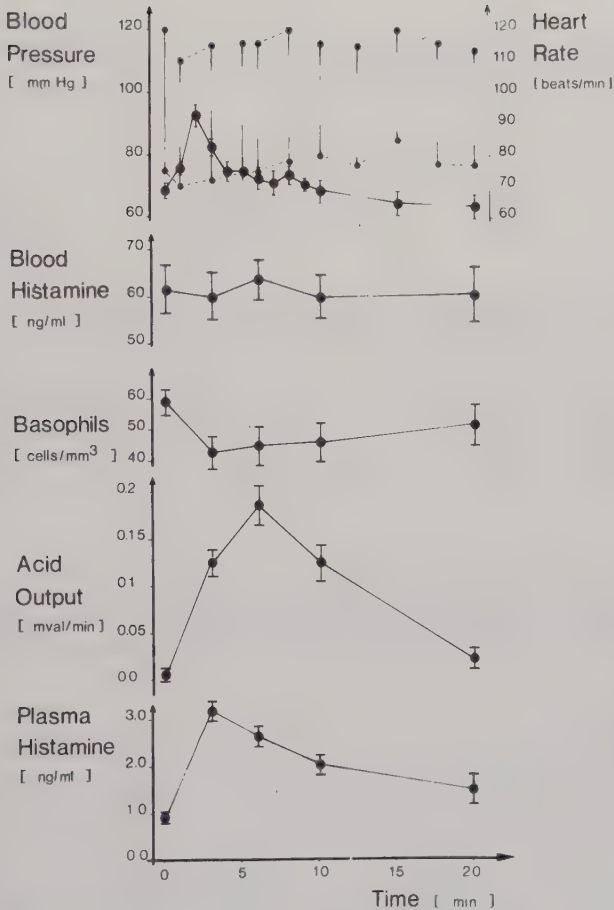


Abb. 21:

Histaminkonzentration im Gesamtblut und Plasma, Basophile, Magensaftsekretion, Blutdruck und Herzfrequenz nach i.v. Injektion von Thiopental. Mittelwerte + S.D., fünf Probanden wurden untersucht. Injektion von Thiopental 5 mg/kg i.v., Injektionszeit 20 sec.

Tab. 13:

Herzfrequenz und Blutdruck beim Menschen nach Injektion von
Propanidid, Cremophor und Thiopental.

Zeit nach Inj. (min)	Propanidid			Cremophor			Thiopental		
	Herzfrequenz (Schl./min) n = 12	Blutdruck (mm Hg) systol.	diastol.	Herzfrequenz (Schl./min) n = 12	Blutdruck (mm Hg) systol.	diastol.	Herzfrequenz (Schl./min) n = 12	Blutdruck (mm Hg) systol.	diastol.
0	63 ± 6	124± 9	74± 8	72± 15	120± 7	79± 9	67± 10	120± 7	78± 12
1	116 ± 10 (p 0.001)	107± 11	66± 8	73± 14	122± 9	80± 8	83± 11 (p 0.005)	113± 9 (p 0.5)	74± 9
2	90 ± 14 (p 0.001)	113± 10	72± 9	72± 12	123± 9	80± 10	82± 8 (p 0.001)	118± 7	75± 8
3	78 ± 9 (p 0.001)	117± 8	73± 9	73± 14	121± 10	81± 11	72± 11 (p 0.3)	118± 7	73± 10
5	69 ± 6 (p 0.025)	124± 11	81± 8	73± 14	122± 9	80± 9	70± 9 (-)	115± 8	73± 7 (p 0.3)
10	65 ± 6 (-)	128± 11	83± 11	71± 13	121± 9	81± 9	69± 11 (-)	117± 8	76± 6
15	65 ± 6 (-)	128± 11	84± 10	70± 12	119± 8	79± 8	67± 11 (-)	119± 6	77± 6
20	65 ± 6 (-)	127± 11	79± 8	69± 10	120± 9	79± 9	66± 11 (-)	118± 10	77± 8

Mittelwerte ± S.D.; Propanidid i.v. 7 mg/kg, Injektionszeit 20 sec, ohne Prämedikation mit Atropin.
Cremophor i.v. 0.15 ml/kg, Injektionszeit 20 sec. Thiopental i.v. 5 mg/kg, Injektionszeit 20 sec,
mit Prämedikation von Atropin (i.v. 0.01 mg/kg). n = Anzahl der untersuchten Probanden.

Tab. 14:

Histaminfreisetzung durch Methohexital beim Menschen.

Zeit (min nach Injektion)	Histaminkonzentration in ng Histaminbase/ml Plasma			Zunahme in %	Signifikanz gegenüber 0
	$\bar{X}$	$\pm$	S.D.		
0	0.7	$\pm$ 0,4		-	-
1	1.5	$\pm$ 0.9		110	$p < 0.05$
5	2.0	$\pm$ 0.9		185	$p < 0.005$
10	1.2	$\pm$ 0.4		70	$p < 0.05$
20	0.7	$\pm$ 0.3		-	-

Narkosen bei 8 gesunden Probanden (20 - 30 Jahre)
mit 1,5 mg/kg Methohexital in 50 sec.

3.5.4. Histaminfreisetzung durch Plasmasubstitute:

Dextran und Gelatine sind die in der Klinik am meisten verwendeten Plasmaersatzmittel. Wir untersuchten, ob Haemaccel, ein Gelatinepräparat, und Makrodex (Tab. 15), ein Polysaccharosegemisch, unter bestimmten Bedingungen Histamin freisetzen.

Durch Gelatine, Seriennummer 2551, wurde Histamin im Menschen im großen Umfang freigesetzt. Die Infusionsrate betrug bei allen Infusionen 2 ml/kg und min. Von 12 Testpersonen hatten nur 2 keinen Anstieg des Plasmahistaminspiegels (Abb. 22). Dieser Anstieg kann als klinisch nicht bedeutsam angesehen werden. Bei den 10 Probanden betrug er im Durchschnitt 2.0 ng/ml. Wie schon vorher ausgeführt, bedingt ein Anstieg der Plasmahistaminkonzentration um 3 ng/ml eine halbmaximale Magensaftsekretion, aber noch keine Herz-Kreislaufsymptome. 5 ng/ml rufen Tachycardie hervor und 8 - 10 ng erzeugen eine deutliche Hypotension. Dieselben 12 Testpersonen wie bei Gelatine zeigten keinen signifikanten Histaminanstieg nach Ringerlösung. Eine Minute nach Infusion stieg der Plasmahistaminspiegel auf 0.75 ng/ml (Abb. 22) und war nach 5 Minuten bereits auf seinem Ausgangswert.

Auch nach Makrodex fanden wir bei einigen Testpersonen einen Anstieg des Plasmahistaminspiegels (Abb. 23). Im Vergleich zu Haemaccel war die Erhöhung der Plasmahistaminspiegel längere Zeit nachweisbar.

Tab. 15:

Einige Eigenschaften von Haemaccel^R und Makrodex^R.

Eigenschaft	Haemaccel ^R	Makrodex ^R
Ursprung	Rinderossein	Saccharose
Molekulargewicht niedrigste und höchste 10 % Fraktion)	4.000 - 280.000	20.000 - 110.000
Mittleres Mole- kulargewicht	35.000	60.000
Seriennummer	2551	K 169

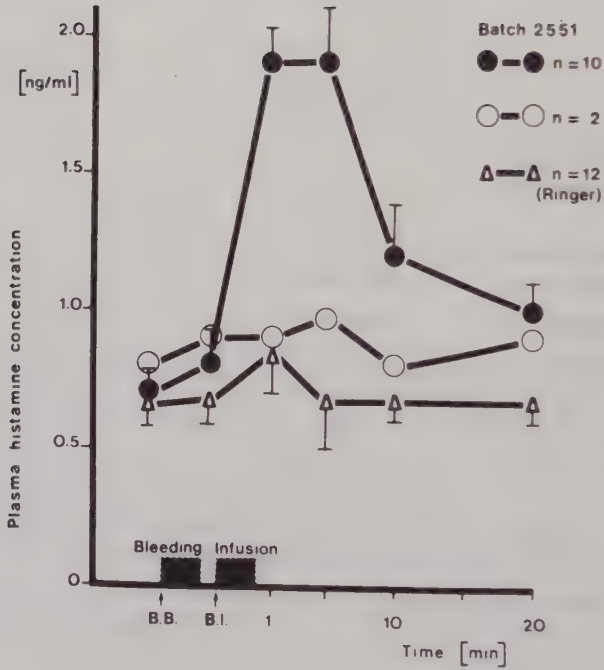


Abb. 22:

Plasmahistaminkonzentration beim Menschen
nach schneller Gelatineinfusion.
Infusionsrate 2 ml/kg und min.

- Reagierende Probanden
- Nicht reagierende Probanden
- △—△ Ringer Lösung

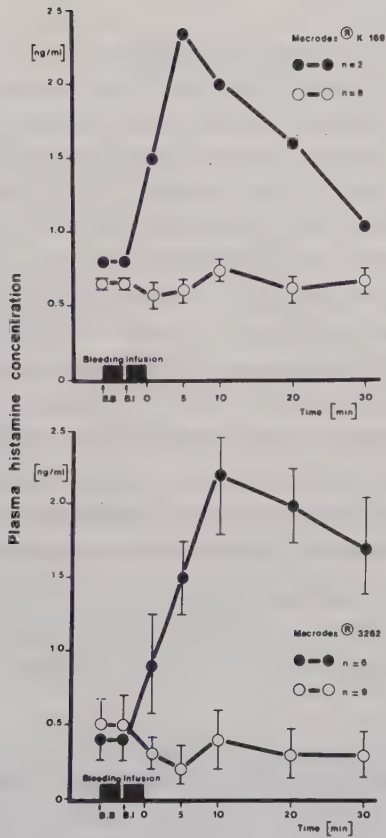


Abb. 23:

Plasmahistaminkonzentration beim Menschen
nach schneller Dextraninfusion.
Infusionsrate 2 ml/kg und min.

- — ● Reagierende Probanden
- — ○ Nicht reagierende Probanden

4. DISKUSSION:

1. Histaminfreisetzung beim Schwein:

Für einige in der Physiologie und Pathophysiologie häufig untersuchte Spezies und Organe gibt es bis heute noch keine oder nur sehr wenig Angaben über Histamingehalte, obwohl Histamin mit sehr vielen körpereigenen Prozessen in Verbindung gebracht wird. Ein Beispiel hierfür sind die Histamingehalte von Organen des Miniaturschweines, das in zunehmendem Maße für Tierexperimente verwendet wird.

Auch das Hausschwein hat sich für eine Fülle von biologischen und medizinischen Problemen als geeignetes Versuchstier erwiesen (BUSTAD und McCLELLAN, 1966). Dies gilt auch für Fragen des Histaminstoffwechsels und seine physiologische Bedeutung:

1. Das Schwein zeigt in den meisten Organen einen relativ hohen Histamingehalt, sodaß sich für den Nachweis des Amins keine besonderen Schwierigkeiten ergeben.
2. Es ist gegenüber den klassischen Histaminliberatoren empfindlich, steht aber in seiner Unempfindlichkeit gegenüber Netzmitteln dem Menschen wesentlich näher als z. B. der Hund.
3. Die Enzyme des Histaminstoffwechsels sind bei dieser Spezies besonders aktiv, z. B. die Histidindecarboxylase des Magens (LORENZ et al., 1969b, 1969c) und der Schilddrüse (WERLE und LORENZ, 1966; LORENZ und WERLE, 1967), die Diaminoxidase der Niere (KAPELLER-ADLER, 1960; MONDOVI et al., 1964) und die Histaminmethyltransferase von Leber (LINDAHL, 1960) und Magen (LORENZ et al., 1970, 1970a)
4. Schließlich verläuft eine Reihe von Krankheiten des Schweines unter dem Bild von Allergosen, besonders infektiöse Darmerkrankungen und Hautaffektionen, wobei die hohen Histamingehalte in diesen Organen bei diesen Affektionen das Krankheitsbild mitbestimmen können.

Während Lebertransplantationen bei Schwein (HELL et al., 1971; LIE et al., 1971; CHALSTREY et al., 1971; ABOUNA et al., 1971), Hund (STARZL et al., 1960; FONKALSrud et al., 1967; BUCKBERG et al., 1968), Mensch (CALNE, 1969) wurden Blutdruckabfälle von mehr oder weniger starker Ausprägung und intraoperative Herzstillstände beobachtet. Sie traten mit besonderer Häufigkeit während der anhepatischen Phase sowie unmittelbar im Anschluß an die Revascularisation des transplantierten Organs auf. Deshalb wurde auch empfohlen, die ersten 30 - 500 ml des Lebereffluates nach Freigabe des Blutstromes durch die Leber zu verwerfen, da dieses toxische Produkte enthalte (HELL et al., 1971; CALNE et al., 1969; GÜTGEMANN et al., 1971; LEMPINEN et al., 1971; TER-BLANCHE et al., 1968).

Histamin und andere vasodepressorische Substanzen, wie Kinine und Prostaglandine, wurden aber bisher nicht für die Hypotension bei Lebertransplantationen verantwortlich gemacht und bei derartigen Operationen bisher nie im Vollblut oder Plasma während der Hypotension oder zum Zeitpunkt eines Herz-Kreislaufstillstandes bestimmt.

Der Nachweis von Histaminfreisetzung als teilweise oder wesentliche Ursache für die Hypotension während der Lebertransplantation hängt von verschiedener Bedingung ab:

Vom eindeutigen Nachweis einer Zunahme von Histamin in der Blutbahn, das nicht an corpuskuläre Elemente gebunden ist.

Dieser Nachweis kann nicht durch eine Histaminbestimmung im Vollblut, sondern nur durch Messung des Plasmahistamins erbracht werden (LORENZ et al., 1971, 1972). Dabei weicht das Schwein durch seinen ungewöhnlich hohen Histamingehalt von 20 ng/ml im Plasma von allen bisher untersuchten Arten ab, Mensch und Hund haben vergleichsweise nur 0,6 ng/ml.

Ein Anstieg von Histamin im Plasma beim Schwein als Ausdruck der Histaminfreisetzung läßt sich deshalb nur ungleich schwerer nachweisen als bei den beiden anderen für Lebertransplantation verwendeten Arten. In unserer Versuchsreihe wurde nun ein erhöhter Plasmahistaminspiegel beim Empfänger bereits nach der Narkose gefunden. Nach einem Abfall auf Basiswerte erfolgten erneute signifikante Zunahmen der Plasmahistaminkonzentration zu Beginn der anhepatischen Phase, bei Freigabe der V. porta-Anastomose und bei Freigabe der A. hepatica-Anastomose. Damit ist der Nachweis der Histaminfreisetzung während verschiedener Phasen der Lebertransplantationen erbracht.

Die Orte und Mechanismen der Histaminfreisetzung während der Lebertransplantation sind nur mit großer Schwierigkeit zu ermitteln. Während bzw. nach der Narkoseeinleitung dürfte Histamin durch Pentothan bzw. Syntubin^R freigesetzt werden, was den ersten Anstieg erklären könnte. Haut und Muskel sind die Gewebe, aus denen Histamin durch Narkotika und Muskelrelaxantien liberiert wird. Wiederholte Injektionen von beiden sind infolge Tachyphylaxie wenig oder gar nicht wirksam, weshalb mit ihnen im späteren Verlauf der Operation nicht mehr zu rechnen ist.

Während der Freipräparation der Leber bei Spender und Empfänger kommt es zu erheblicher Histaminfreisetzung aus dem Magen-Darm-Trakt. Dies wird besonders durch die hohe Histaminkonzentration im Plasma der V. porta bei den Spendertieren deutlich. Als Ursache hierfür kommt die Quetschung des Darmes, Unterkühlung oder toxische Schädigung durch Abklemmung einzelner Gefäße und bei der Verlagerung des Darmes nach außen infrage: Im Plasma des rechten Vorhofes kommt es dabei zu keiner Erhöhung des Histaminspiegels, offensichtlich fängt die bereits teilweise unterkühlte Leber zu diesem Zeitpunkt noch alles freigesetzte Histamin ab. Die fragliche Histamin-erhöhung im Plasma in zwei der Fälle während des Verweilens

im Bypass könnte durch Histaminfreisetzung aus korpuskulären Elementen des Blutes bedingt sein (basophile und eosinophile Granulozyten, Thrombozyten).

Die Histaminfreisetzung nach Revaskularisation der transplantierten Leber stammt aus der Leber selbst und nicht aus dem Gastrointestinaltrakt oder aus der Körperperipherie.

Als Ursachen kommen infrage:

1. Hypoxie und Acidose, die zu einer Zerstörung der Mastzellen in der Leber führen. Nach ANREP et al. (1936, 1938 und 1953) verursacht die Hypoxie nur im Herzmuskel des Hundes, nicht aber in der Leber derselben Spezies eine Histaminfreisetzung. Über die Schweineleber ist in dieser Hinsicht nichts bekannt. Daß Ischämie zur Degranulierung von Mastzellen, den Speicherzellen des Histamins führt, wurde auch am Rattenmesenterium von SCHAUER (1964) nachgewiesen.
2. Ausschwemmung von Histamin aus der ischämischen Leber, das während der Freipräparation der Leber aus dem Darm liberiert, in der Leber gespeichert, aber nicht so schnell metabolisiert wurde (DRAPANAS et al., 1965; EISEMANN et al., 1964).
3. Proteasen aus Lysosomen, die während der Ischämiephase frei werden (TICE et al., 1968). Diese Proteasen können aus dem Leberparenchym selbst stammen, aus hypoxisch geschädigten Mastzellen, aus Leukozyten (KELLER, 1966), die sich an den geschädigten Lebersinusoiden ablagern und zerfallen (KELLY et al., 1971), aus geschädigten Kupfer'schen Sternzellen (SUBRAMANIAN et al., 1968) oder aus dem Gastrointestinaltrakt.
4. Kationische Polypeptide aus Lysosomen von neutrophilen Granulozyten in der Leber (RANADIVE und COCHRAWE, 1971). Sogar Ammoniak ist als Histaminliberator nachgewiesen

(MONGAR, 1956), doch ist es unwahrscheinlich, daß lokal so hohe Konzentrationen erreicht werden, wie sie im Experiment zur Histaminfreisetzung notwendig waren.

Diese zahlreichen Mechanismen machen es notwendig, die möglichen Faktoren der Histaminfreisetzung in weiteren Experimenten einzeln zu untersuchen. Schon jetzt aber erscheint es angemessen, während der Lebertransplantationen am Schwein Antihistaminika oder noch bessere Glucocorticoide zu verabreichen, denn Antihistaminika können die Wirkung von massiver Histaminfreisetzung im allgemeinen nur ungenügend blockieren. Ferner sollte bei der Präparation der Spenderleber das Spendertier möglichst geschont werden.

Die Frage, ob Histaminfreisetzung auch bei der menschlichen Lebertransplantation von Bedeutung werden könnte, kann positiv beantwortet werden. Die großen Histaminmengen reichen bei weitem aus, um bei der erheblich größeren Histaminempfindlichkeit des Menschen im Vergleich zum Schwein bei ersteren freigesetzt, eine beträchtliche Kreislaufbelastung hervorzurufen. Hypotensionen während bestimmter Phasen der humanen Lebertransplantation wurden auch von CALNE bereits beschrieben.

2. Histaminfreisetzung beim Hund durch Cremophor:

Bei den Versuchen mit Cremophor am Hund konnte gezeigt werden, daß Histamin aus der Haut und aus dem Gastrointestinaltrakt freigesetzt wird.

Bereits 1953 haben FELDBERG und TALESNIK gefunden, daß nach Gabe von 48/80 Histamin beim Hund aus Mastzellen der Haut freigesetzt wird, dagegen nicht in der Magenschleimhaut des Hundes. LORENZ et al. (1969) wiesen nach, daß die Mastzellen des Magen-Darm-Traktes beim Hund atypische Mastzellen sind, aus denen Histamin durch keinen der bekannten Histaminliberatoren frei-

gesetzt werden konnte. Cremophor ist der erste Histamin-liberator, der Histamin sowohl aus typischen als auch atypischen Mastzellen freisetzt.

Die unterschiedlichen Organ- bzw. Gewebsmanifestationen der Histaminfreisetzung durch verschiedene basische oder hochmolekulare Histaminfreisetzungen werfen erneut die Frage nach einer Einteilung der Histaminspeicher auf, eine Frage, die eng mit den physiologischen Funktionen von Histamin verbunden ist. BRODIE et al. (1966) unterteilten die Histaminspeicher in Mastzell- und in Nicht-Mastzellspeicher, d. h. Zellen, die Histamin speichern, aber keine Mastzellen darstellen. Untersuchungen von ENERBÄCK (1966), HÅKANSON et al. (1967 - 1970) und LORENZ et al. (1968, 1969) ließen diesen Begriff fragwürdig erscheinen. LORENZ et al. (1969) schlugen deshalb "unspezifische Mastzellspeicher" und "gewebsspezifische Histaminspeicher" vor, als sich herausstellte, daß es atypische Mastzellen gibt, die sich histochemisch und biochemisch wie die von BRODIE u. Mitarb. bezeichneten Nicht-Mastzellspeicher verhalten. Mastzellspeicher aber, die sich wie Nicht-Mastzellspeicher verhalten, erschienen nach der Einteilung von BRODIE als Widerspruch.

Es erscheint beim heutigen Stand unseres Wissens unmöglich, bereits definitiv verschiedene Arten von Mastzellhistaminspeichern zu unterscheiden. Ähnlich wie bei dem System der endokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes sollte man erst versuchen, Mastzellen anhand ihrer histochemischen, fluoreszenzmikroskopischen, elektronenmikroskopischen und pharmakologischen Eigenschaften zu beschreiben und dann in Gruppen zusammenzufassen. Andererseits ist es schon heute möglich, eine fehlende Kreuzresistenz bei verschiedenen histaminliberierenden Prozessen, wie z. B. bei Tween 20 und dem anaphylaktischen Schock beim Hund, durch unterschiedliche Mastzelltypen teilweise zu erklären.

3. Histaminfreisetzung beim Menschen durch Narkotika und Plasmasubstitute:

Es gibt inzwischen 4 brauchbare Methoden zur Bestimmung von Histamin im Plasma: Nach ADAM et al. (1957) biologisch am überströmten Meerschweinchenileum, nach GRAHAM et al. (1968) fluorometrisch nach Reinigung über Decalso und Eutanolextraktion, nach MILLER et al. (1970) in Form einer enzymatischen Doppelisotopenmethode und die von uns beschriebene Methode, fluorometrisch nach Reinigung über Dowex 50 und Butanolextraktion.

Mit keiner früher beschriebenen Methode gelang es bisher, einen Anstieg des Plasmahistamins, also Histaminfreisetzung exakt zu messen, noch wurde die gemessene Substanz in diesem Ausmaß als Histamin identifiziert, nur mit dem hier beschriebenen Verfahren (LORENZ et al., 1972). "Histaminwerte" aller anderen Autoren in einem Zeitraum von mehr als 30 Jahren (LL-COMTE, 1956; ANREP et al., 1953; CODE, 1937; MATHLL et al., 1970; THOMPSON, 1967) sind entweder maximal um das 100-Fache zu hoch, oder wurden als unter der Nachweisbarkeitsgrenze angegeben. Die Ursachen für die zu hohen "Histaminwerte" sind störende Begleitstoffe, die durch die einzelnen Reinigungsverfahren nicht oder nicht genügend abgetrennt wurden (LORENZ et al., 1970).

Der große Unterschied zwischen Plasma und Vollbluthistamingehalt beim Menschen (Verhältnis 1 : 100) bringt es mit sich, daß nur erhebliche Anstiege des Plasmahistamins, wie sie - um nur ein Beispiel zu nennen - bei Narkosezwischenfällen auftreten, bei einer Histaminbestimmung im Vollblut zuverlässig bestimmt werden können, und dies nur dann, wenn der Basophilengehalt gleich bleibt. So konnte gezeigt werden, daß der Histamingehalt im Vollblut nach Propanididzufuhr bei gleichem Basophilengehalt

um etwa 24 ng/ml zunimmt, im Plasmahistamingehalt war aber nur eine Zunahme von 3 ng/ml zu verzeichnen (LORENZ et al., 1972). Daraus ist ersichtlich, daß die Zunahme von Histamin im Vollblut nicht dem Anstieg des Plasmahistamins entspricht und vor allem auch nicht aufgrund der Histamininfusionsversuche dem pharmakologisch aktiven Histamin.

Eine fakultative Aufnahme von Histamin in eosinophile Granulozyten und Erythrozyten wird diskutiert (CODE et al., 1964; LINDELL und VISKE, 1961; LORENZ et al., 1971).

Die Eosinophilen nehmen bei Narkosen mit Propanidid und Thiopental mehr oder weniger stark zu. Ob sie aber unter den genannten Bedingungen Histamin speichern, ist nicht geklärt. Grundsätzlich sollten aber alle chemischen Histaminbestimmungen mit indirekten Methoden verglichen und umgekehrt kombiniert bestimmt werden.

Die indirekten Bestimmungsmethoden für Histaminfreisetzung haben alle den Nachteil einer mehr oder weniger großen Unspezifität. So sollten sie auch nur als Kombination mehrerer dieser Verfahren verwendet werden wie:

Blutdrucksenkung im peripheren Kreislauf in Form der sog. "delayed depressor response" (Mac INTOSH und PATON, 1949), Tachycardie, Haemokonzentration, Magensaftsekretion, Erhöhung des bronchialen Widerstandes bis zum Bronchospasmus, Erythem- und Oedembildung (Hautteste) etc. Als indirekte Methode für den Nachweis von Histaminfreisetzung muß auch die Beeinflussung von klinischen Symptomen durch Antihistaminika angesehen werden. Die Spezifität von Antihistaminika ist viel geringer als gemeinhin angenommen wird (WERLE und LORENZ, 1970). Der Wert dieser Verfahren liegt dann vor allem darin, daß die pharmakologische und pathologische Wirkung des im Plasma vermehrt gefundenen Histamins nachzuweisen ist.

Aus der Fülle der Substanzen über Histaminfreisetzung haben wir für unsere Untersuchungen mit direkten und indirekten Methoden die Narkotika Propanidid, Thiopental und Methohexital vor allem deshalb ausgewählt, weil sich in letzter Zeit Berichte über anaphylaktische und anaphylaktoide Zwischenfälle häuften. Diese Zwischenfälle sind keineswegs für die Anaesthetika spezifisch, sondern für viele bei der Narkose verwendete Pharmaka beschrieben worden. Bei Propanidid berichteten folgende Autoren über Narkosezwischenfälle mit der klinischen Symptomatik von anaphylaktoiden oder klinischen Reaktionen: BECK, 1965; MICHEL, 1965; ZINDLER, 1965, 1967; RADWAY, 1965; JOHNS, 1970; MANZ und FRANK, 1969; DANNEMANN und LÜBKE, 1970).

Bei Thiopental wurden folgende Fallberichte bekannt: HUNTER, 1943; MOORE, 1946; HAYWARD und KIESTER, 1957; STRUNK, 1962; SHINOHARA und INAMOTO, 1965; CURRIE et al., 1966; ANDERTON und HOPTON, 1968.

Als Ursache dieser anaphylaktoiden und allergischen Reaktionen sind verschiedene Mechanismen zu diskutieren:

1. Chemische Histaminfreisetzung durch die Narkotika als direkte Wirkung auf die Histaminspeicher (chemische Liberatoren) (PATON, 1956, 1957).
2. Histaminfreisetzung durch die Narkotika indirekt über oder in Verbindung mit Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose (Coliberatoren) (MONGAR und SCHILD, 1955).
3. Histaminfreisetzung durch immunologische Prozesse, z. B. nach Sensibilisierung durch die Narkotika oder bei Kreuzallergie.
4. Freisetzung von Kininen, Serotin, slow reacting substance (SRS), Prostaglandinen in Verbindung mit Histamin oder nervalen (z. B. parasymphischen) Reaktionen.

Daß bei anaphylaktoiden Reaktionen mit Propanidid Histamin beim Menschen freigesetzt wird, ist aufgrund unserer Ergebnisse nicht mehr zu bezweifeln (LORENZ et al., 1972), ebenso, daß Propanidid, Thiopental und Methohexital auch bei normalen Probanden Histamin liberieren, muß aufgrund der vorher ausgezeichneten Ergebnisse ebenfalls als erwiesen angesehen werden. Die Bewertung dieser beiden Befunde ist aber sehr voneinander verschieden:

a) Die Histaminfreisetzung bei Normalpersonen ist relativ geringfügig. Sie führt zwar zu einer stärkeren Magensaftsekretion, aber zu keiner wesentlichen Reaktion vonseiten des Kreislaufes. Sie ist deshalb klinisch von geringer Bedeutung. Eventuell könnte es bei Narkosen zum Erbrechen und zur Aspiration des reichlichen Magensaftes kommen. Da Atropin die histaminbedingte Magensaftsekretion vermindert, ist es deshalb als Praemedikation zu empfehlen.

Die Histaminfreisetzung ist abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit. Sie ist unabhängig von einer Sensibilisierung (Erstinjektion). Dies spricht dafür, daß Propanidid, Thiopental und Methohexital unter diesen Umständen als chemische Histaminliberatoren oder als Coliberatoren wirken. Eine Histaminfreisetzung durch beide Narkotika im Tierexperiment wurde bisher nicht nachgewiesen. Beim Propanidid war nur der Lösungsmittler Cremophor in dieser Hinsicht beim Hund aktiv.

b) Die Histaminfreisetzung bei früher untersuchten Zwischenfällen von LORENZ et al. (1972) war extrem stark. Sie führte zu teilweise schweren, sogar lebensbedrohlichen Reaktionen vonseiten des Kreislaufes und ist deshalb von klinischer Bedeutung. Diese Histaminfreisetzung fand teils nach Zweitinjektionen, teils nach Schußinjektionen statt. Bei Thiopental wiesen dagegen alle uns bekannten Fallberichte auf eine Sensibilisierung hin. Die

durch immunologische Reaktionen bedingte Histaminfreisetzung scheint hier im Vordergrund zu stehen.

Die Frage nach der Freisetzung von anderen vasoaktiven Stoffen bei Zwischenfällen mit Propanidid, Thiopental und anderer Narkotika wirft zugleich die Frage nach der pathologischen und klinischen Bedeutung der Histaminfreisetzung auf. Wenn Histamin aus Mastzellen durch direkte Wirkung der Narkotika oder durch Immunreaktionen freigesetzt wird, so treten je nach Spezies und Körperregion daneben noch Serotonin, Benzkatechamine, SRS und Heparin sowie proteolytische Enzyme aus, die vasoaktive Polypeptide, wie Bradykinin und Kallidin, bilden. Quantitative Überlegungen, die aufgrund von Versuchen an Schweinen und Hunden in jüngster Zeit (MESSMER et al., 1970; LORENZ et al., 1971 a, b) angestellt werden können, helfen uns dabei weiter. Wird Histamin bei diesen Spezies durch den klassischen Histaminliberator 48/80 oder beim Hund durch makromolekulare Verbindungen (Gelatine, Cremophor^R) freigesetzt, so besteht eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Abfall des Blutdruckes im peripheren Kreislauf und dem Anstieg des Histamins im Plasma. Durch Antihistaminika ist dabei im Tierexperiment nicht die Histaminfreisetzung, wohl aber die Blutdrucksenkung weitgehend zu verhindern, so daß nicht nur eine zufällige Parallelität, sondern ein Kausalzusammenhang zwischen Histaminfreisetzung und Blutdrucksenkung besteht.

Aufgrund der somit gegebenen Proportionalität zwischen Blutdruckabfall und Anstieg des Plasmahistaminspiegels kann bei den Versuchstieren ermittelt werden, im Bereich welcher Histaminkonzentrationen eine schwere Hypotension (über 60 mm Hg) oder sogar ein tödlicher Zwischenfall auftritt bzw. auftreten muß. Es ist dies beim Schwein eine Zunahme der Plasmahistaminkonzentration um 50 - 100 ng/ml, beim Hund eine Zunahme der Vollblutkonzentration um 35 - 90 ng/ml (MESSMER et al., 1970).

Beim Hund kann die Bestimmung der Vollbluthistaminkonzentration für die Histaminfreisetzung verwendet werden, da bei dieser Spezies 50 % des Bluthistamins im Plasma lokalisiert ist (LORENZ et al., 1971). Berücksichtigt man die Empfindlichkeit des Kreislaufes verschiedener Säugerarten gegenüber Histamin (Parameter : Blutdruck), so entsprechen Schwein und Hund einander. Der Mensch reagiert mindestens 2- bis 3-fach empfindlicher auf Histamin als die beiden genannten Spezies. Bei ihm müßte somit eine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels um 20 - 50 ng/ml eine schwere Hypotension bis zum Kreislaufstillstand auslösen. Diese Zunahme der Histaminkonzentration konnte auch in der Tat in zwei Fällen gemessen werden. Die quantitativen Überlegungen machen es deshalb in hohem Maße wahrscheinlich, daß Histaminfreisetzung die wesentliche Ursache bei den untersuchten Zwischenfällen darstellt. Hierfür spricht auch die Parallelität zwischen der Schwere der klinischen Symptomatik und der Höhe des Plasmahistaminspiegels (LORENZ et al., 1972) sowie die zeitliche Übereinstimmung zwischen der Entwicklung und dem Abklingen der klinischen Symptome sowie dem Verhalten des Plasmahistaminspiegels.

Daß die Freisetzung der anderen genannten Gewebshormone die Histaminreaktion nach Narkotika modifizieren kann, teils sie verstärkend, teils sie vermindern, wird nicht bestritten. Solange hierfür aber noch experimentelle Belege fehlen, können sie nicht entsprechend berücksichtigt werden.

Der Nachweis einer vasoaktiven Substanz bei schweren hypotensiven Reaktionen durch Narkotika führt nur zu leicht zu der Bequemlichkeit, alle Kreislaufreaktionen nach Injektion von Propanidid und anderen Narkotika auf Histaminfreisetzung in die Blutbahn zurückzuführen. Das trifft keinesfalls zu. Weder aus quantitativen Gründen (vgl. Histamininfusion) noch aus zeitlichen Gründen kann die Tachycardie und Hypotension nach Propanidid (HENSCHEL und BUHR, 1965; AVRUCKI und ZINOVJEW, 1969; CONWAY und ELLIS, 1970) in den ersten 1 - 3 min nach Injektion

des Narkotikums auf Histaminfreisetzung in die Blutbahn zurückgeführt werden. Nach bisher vorliegenden Untersuchungen ist die Hypotension bei Propanidid einmal durch Myokarddepression zu erklären (BERNHOF, 1968; ASTRÖM et al., 1970; LENNARTZ et al., 1970; SOGA und BEER, 1971), zum zweiten durch periphere Vasodilatation auf der Basis eines direkten Angriffs an der glatten Gefäßmuskulatur (LANGREHR, 1965 und 1968).

Wie bereits oben vermerkt, zeichnet sich die histaminbedingte Hypotension durch eine "delayed blood pressure response" aus und erreicht ihr Maximum im allgemeinen nach 5 - 7 min. Am besten kann man die beiden verschiedenen Ursachen der Hypotension nach Propanidid am Hund demonstrieren. Bei dieser Spezies erweist sich der Lösungsvermittler des Propanidids das Cremophor^R als makromolekularer Histaminfreisetzer (WIRTH und HOFFMEISTER, 1965; LORENZ et al., 1971 b). Nach einer initialen Hypotension und Tachycardie erfolgt nach kurzer und mehr oder weniger vollständiger Normalisierung dieser Kreislaufparameter eine zweite, wesentlich schwerere Hypotension von längerer Dauer (CONWAY et al., 1967). Diese zweite Hypotension ist histaminbedingt (LORENZ et al., 1971 b). Sie läßt sich nur noch bei der Katze nachweisen, nicht aber bei Kaninchen, Schwein und Mensch, bei denen Cremophor kein Histaminliberator ist (LORENZ et al., 1969; LORENZ et al., 1971 a; 1971 b; DOENICKE und LORENZ, 1970).

Die Ergebnisse dieser Arbeit betonen letzteres vor allem auch für den Menschen und zeigen, daß - wie so oft - Ergebnisse an einer Spezies nicht ohne kritische Vorsicht auf andere Spezies und den Menschen übertragen werden dürfen.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G :

1. Es wurde die Spezifität von fluorometrischen Histaminbestimmungen durch drei verschiedene Verfahren verglichen: Histamin wurde mit zwei biologischen Testen anhand Fluoreszenzspektren mit Dünnschichtchromatographie und durch Abbau mit zwei Enzymen identifiziert.
Durch die Entwicklung einer hochempfindlichen Bestimmungsmethode für Plasmahistamin wurde eine Basis für die Aufklärung von pathophysiologischen Prozessen gelegt, an denen Histamin beteiligt ist.
2. Die Verteilung von Histamin im Organismus wurde bei einigen Tieren systematisch untersucht. Vor allem in Lunge, Magen und Dünndarm wurde eine sehr hohe Histaminkonzentration nachgewiesen. Gewebe erwachsener Tiere erhielt mehr Histamin pro Gramm Feuchtgewicht als das der jungen Tiere.
3. Compound 48/80 liberiert beim Schwein Histamin aus dem Gewebe in das Plasma. Überraschenderweise erhielt auch der Gastrointestinaltrakt beim Schwein überwiegend typische Mastzellen, im Gegensatz zu allen anderen Spezies. Dies hat große Konsequenzen für den Menschen, bei dem diese Frage nicht leicht untersucht werden kann.
Während sieben orthotoper, homologer Lebertransplantationen beim Schwein wurde die Histaminfreisetzung nachgewiesen. Nach der Revaskularisation des transplantierten Organes war die Histaminfreisetzung so stark, daß sich daraus die in dieser Phase der Operation auftretende Hypotension erklären ließ.
4. Beim Hund kam es nach i.v. Injektion von Cremophor EL zu einer massiven Mastzelldegranulierung. Cremophor ist bisher der einzige Histaminfreisetzer, der sowohl auf typische als auch auf atypische Mastzellen wirkt.

5. Beim Menschen konnte während Histamininfusion eine Beziehung zwischen der infundierten Menge und der Erhöhung der Plasmahistaminkonzentration nachgewiesen werden. 3 ng/ml Plasmahistamin wurde bei einer Dosis von 45 ng/kg und min gemessen, die eine halbmaximale Magensekretion erzeugte, aber ohne Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz war. Es ist anzunehmen, daß der Anstieg des Plasmahistamins und nicht der des Vollblut-histamins die Freisetzung des pharmakologisch wirksamen Histamins wiedergibt.

Nach Gabe von Narkotika (Propanicid, Thiopental, Methohexital) kam es beim Menschen zu einer Histaminfreisetzung, was anhand der erhöhten Plasmahistaminspiegel und einer gesteigerten Magensaftsekretion nachgewiesen wurde. Auch nach Infusion der Plasmasubstitute Gelatine (Haemaccel^R) und Dextran (Makrodex^R) kam es zu einer Erhöhung der Plasmahistaminkonzentration, während Finger-Lösung in dieser Hinsicht wirkungslos war. Der gesicherte Nachweis von Histaminfreisetzung beim Menschen durch klinisch häufig verwendete Pharmaka sollte generell zu Konsequenzen in der Prüfung von Arzneimitteln führen.

6. L I T E R A T U R :

ABOUNA, G.M., J.R. KIRKLEY, C.J. HULL, T. ASHCROFT und D.N.S. KERR:
Treatment of hepatic coma by extracorporeal pig-liver perfusion.
Lancet ii, 64 (1969).

ABOUNA, G.M., ALDRETE, J.A. und T.E. STARZL:
Changes in serum potassium and pH during clinical and experimental liver transplantation.
Surgery 69, 419-426 (1971).

ACKERMANN, D.:
Über den bakteriellen Abbau des Histidins.
Hoppe Seyler's Z. physiol. Chemie 65, 504 (1910).

ACKERMANN, D. und H.G. FUCHS:
Zur Frage des Vorkommens von Histamin in normalem Harn.
Z. physiol. Chemie 259, 32 (1939).

ADAM, H.M., O.C. HARDWICK und K.E.V. SPENCER:
Method for determination of histamine in plasma.
Brit. J. Pharmacol. 12, 397-405 (1957).

ANDERTON, J.M. und D.S. HOPTON:
Thiopentone anaphylaxis, a hazard of multiple cystoscopic, examination under general anaesthesia.
Anaesthesie 23, 90-93 (1968).

ALAM, M., G.V. ANREP, G.S. BARSOUM, M. TALAAT und E. WIENINGER:
Liberation of histamin from the skeletal muscle by curare.
J. Physiol. (London) 95, 148 (1939).

ANREP, G.V., G.S. BARSOUM und M. TALAAT:
Liberation of histamine by the heart muscle.
J. Physiol. (London) 86, 431-451 (1936).

ANREP, G.V., G.S. BARSOUM, S. SALAMA und Z. SOUIDAN:
Liberation of histamin during reactive hyperaemia and muscle contraction in man.
J. Physiol. (London) 103, 297-305 (1944a).

ANREP, G.V., G.S. BARSOUM und M. TALAAT:
Release of histamine by the liver.
J. Physiol. (London) 120, 419-426 (1953).

ANTON, A.H. und D.F. SAYRE:
A modified fluorometric procedure for tissue histamine and its distribution in various animals.
J. Pharmacol. exp. Therap. 166, 285-292 (1969).

- ASTRÖM, A., A. BERNHOFF und N.A. PERSSON:
Effects of propanidid (Epontol^R) and methohexital
(Brietal) on the contractile force of the isolated
guinea-pig heart.
Acta Anaeth. Scand. 14, 45-52 (1970).
- ASTRUP, P., K. JORGENSEN, O. SIGGAARD-ANDERSEN und K. ENGEL:
The acidbase metabolism. A new approach.
Lancet I: 1035 (1960).
- AURES, D., W.D. DAVIDSON und R. HAKANSON:
Histidine decarboxylase in gastric mucosa of
various mammals.
Europ. J. Pharmacol. 8, 100 (1969).
- BARGER, G. und H.H. DALE:
The presence in ergot and physiological activity
of -iminazolylethylamine.
J. Physiol. 40, 38 (1910).
- BARGER, G. und H.H. DALE:
 β -iminazolylethylamine, a depressor constituent of
intestinal mucosa.
J. Physiol. 41, 499 (1910).
- BARSOUM, G.S. und J.H. GADDUM:
The pharmacological estimation of adenosine and
histamine in blood.
J. Physiol. 85, 1-13 (1935).
- BAXTER, H., J.A. DRUMMON, E. ROSE, L.G. STEPHENS-NEWSHAM
und R.G. RANDALL:
Bluthistaminwerte bei Schweinen nach Ganzkörperbe-
strahlungen und Verbrennungen.
Ann. Surg. 139, 179-185 (1954).
- BEAVEN, M.A., Z. HORAKOVA, P.L. JOHNSON, F. LRJAVEC und
E.B. ERODIE:
Selection labeling of histamine in rat gastric mucosa.
Federation Proc. 26, 233 (1967).
- BECK, L.:
Erfahrungen mit dem Kurznarkotikum Propanidid in der
Geburtshilfe, in: Die intravenöse Kurznarkose mit dem
neuen Phenoxylelessigsäurederivat Propanidid (Epontol^R).
Anaesth. Wiederbel. 4, 223-224 (1965).
- BERNHOF, A.:
The cardiovascular effect of propanidid (Epontol^R).
Acta Anaesth. Scand. 12, 45-49 (1968).

- BEST, C.H., H.D. DALE, H.W. DUDLEY und W.V. THORPE:
The nature of the vaso-dilator constituents of certain
tissue extracts.
J. Physiol. (London) 62, 397-417 (1927).
- BOOTH, N.H.:
Anesthesia in the pig.
Federation Proc. 28, 1547 (1969).
- BRODIE, B.B., M.A. BEAVEN, F. ERJAVEC und H.L. JPHNSON:
Uptake and release of H³-histamin.
Pergamon Press, Oxford, pp 401-405 (1966).
- BUCKBERG, G.D., H. ONO, W.L. JOSEPH, J.A. TOCORNAL, E.W.
FONKALERUD und W.P. LONGMIRE:
Hypotension following revascularisation of the anoxic
livers factors in fluencing its occurence and prevention.
Surgery 63, 446-458 (1968).
- BUSTAD, L.K. und R.O. MCCLELLAN:
Use of pigs in biomedical research.
Nature (London) 208, 531 (1965).
- BOURNE, J.G., H.O.J. COLLIER und G.F. SOMERA:
Succinylcholine, muscle relaxant of short action.
Lancet 1, 1225 (1952).
- CALNE, R.Y., H.J.O. WHITE, D.E. YOFFA, R.M. BINNS, R.R.
MAGINN, R.M. HERBERTSON, P.R. MILLARD, V.P. MOLINA
und D.R. DAVIES:
Prolonged survival of liver transplantats in the pig.
Brit. Med. J. 4, 645 (1967a).
- CALNE, R.Y., H.J.O. WHITE, D.E. YOFFA, R.R. MAGINN, R.M.
BINNS, J.R. SAMUEL und V.P. MOLINA:
Observations of orthotopic liver transplantation in
the pig.
Brit. Med. J. 2, 478 (1967).
- CARLINI, E.A. und J.P. GREEN:
The measurement of histamins in brain and its distribution.
Biochem. Pharmacol. 14, 1448 (1963).
- CARRIE, L.E.S. und R.L. BUCHANAN:
Thiopentone anaphylaxis.
Anaesthesia 22, 290
- CHALSTREY, L.J., S.P. PARBHOV, A. TAPPIN, G.J. BAKER, L.R.H.
GRACEY, P.A. MULLEN und R. LESTER:
Technique of orthotopic liver transplantation in the pig.
Brit. J. Surg. 58, 585-588 (1971).

- CODE, C.F., M.M. HURN und R.G. MITCHELL:
Histamine in human disease.
Mayo Clinic Proceedings 39, 715 (1964).
- COLLIER, H.O.J. und B. MACAULEY:
The pharmacological properties of "Laudolisin"
a long acting curarizing agent.
Brit. J. Pharmacol. 7, 398 (1952).
- COMROE, J.H. und R.D. DRIPPS:
The histamine-like action of curare and tubocurarine
injected intracutaneously and intraarterially in man.
Anaesthesiology 7, 260 (1946).
- CONWAY, C.M., D.B. ELLIS und N.W. KING:
Haemodynamic effects of propanidid in the anaethetized
dog.
Brit. J. Anaesth. 39, 687 (1967).
- COPENHAVER jr., J.H., M.E. NAGLER und A. GOTH:
The intracellular distribution of histamine.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 109, 401-406 (1953).
- CURRIE, T.T., S. WITTINGHAM, A. EBRINGER und J.S. PETERS:
Severe anaphylactic reaction to thiopentone: Case report.
Brit. med. J. I, 1462-1463 (1966).
- DANNEMANN, H., P. LÜBKE:
Komplikationen während Narkosen mit Epontol^R.
Z. prakt. Anaesth. Wiederbel. 4, 273-277 (1970).
- DOENICKE, A. und W. LORENZ:
Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei
i.v. Narkosen.
Anaesthesist 19, 413 (1970).
- DRAPANAS, T., F. ADLER, J.C. VANG und E.H. McMENAMY:
Primary regulation of histamine metabolism by the liver.
Ann. Surg. 161, 447-458 (1965).
- EISEMANN, B.:
Extracorporeal pig-liver perfusion.
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 38, 392 (1966).
- EISEMANN, B., Th. C. MOORE und L. NORMELL:
Histamine metabolism in the isolated perfused pig-liver.
Surg. Gynec. Obstet. 118, 69-74 (1964).
- EMMELIN, N., G. KAHLSON und F. WICKSELL:
Histamine in plasma and methods of its estimation.
Acta physiol. scand. 2, 123 (1941).

EMMELIN, N.:

The disappearance of injected histamine from
bloodstream.
Acta physiol. scand. 22, 379-390 (1955).

ENERBÄCK, L.:

Mastcells in rat gastrointestinal mucosa.
Acta path. et microbiol. scand. 66, 303-312 (1966).

FINER, B.L. und W.M. PARTINGTON:

Pethidine and the triple response.
Brit. med. J. 1, 431 (1953).

FOCKALSrud, E.W., E. ONO, O.A. SHAFEEY, W.L. JOSEPH,
J. TOCORNAL und W.P. LONGMIRE:

Allogenic canine liver transplantation with cadaver
donors.
Surgery 62, 333-339 (1967).

GARDEN, J.W.:

Plasma and sweat histamine concentrations after
heat exposure and physical exercise.
J. Appl. Physiol. 21, 631-641 (1966).

GRAHAM, H.T., T.W. HAINEGAN und C.M. NURSE:

Dependence of tissue histamine content on local
histidine decarboxylase activity.
Biochem. Biophys. Acta 20, 243 (1956).

GRAHAM, H.T., J.A.D. SCARPELLINI, B.P. HUBKA und O.H. LOWRY:

Measurement and normal range of free histamine in human
blood plasma.
Biochem. Pharmacol. 17, 2271-2280 (1968).

GROB, D., J.L. LILIENTHAL jr. und A.M. HARVEY:

On certain vascular effects of curare in man: "histamine"
reaction.
J. Hopkins Hosp. Bull. 80, 299 (1947).

GÜTGLMANN, A., T.S. LIE, G. ESSER und K.H. SCHRIEVERS:

Operative Aspekte bei der orthotopen humanen Leber-
transplantation. Erfahrungen bei drei Lebertransplanta-
tionen.
Chirurg 42, 167-172 (1971).

HELL, E., O. BOECKL, G. ZIMMERMANN und P. SEIDL:

Technik der orthotopen Lebertransplantation am Schwein.
Wien. klin. Wschr. 83, 82-85 (1971).

HENSCHEL, W.F. und G. BUHR:

Kreislaufuntersuchungen während der Propanidid-Kurz-
narkose. In: Die intravenöse Narkose mit dem neuen Phenoxylessig-
säurederivat Propanidid (Epontol®).
Anaesth. Wiederbel. 4, 227-235 (1965).

- HUNTER, A.R.:
Dangers of pentothal sodium anaesthesia.
Lancet 1, 46-48 (1943).
- INCHLEY, O.:
Histamineshock.
J. Physiol. (London) 61, 282-293 (1926).
- JERUMS, G., S. WITTINGHAM und P. WILSON:
Anaphylaxis to suxamethonium.
Brit. J. Anaesth. 39, 73-77 (1970).
- JOHNS, G.:
Cardiac arrest following induction with propanidid.
Brit. J. Anaesth. 42, 74-77 (1970).
- KAPELLER-ADLER, R.:
Studies on histaminase.
Biochem. J. 44, 70 (1949).
- KAY, B.:
Hypotensive reaction after propanidid and atropine.
Brit. med. J. 2, 413 (1969).
- KELLER, R.:
Tissue mastcells in immune reactions, monographs
in allergy.
Vol. 2, p. 27-30 S. Karger Basel, New York (1966).
- KELLY, M.T., R.E. BRASHEAR, R.R. MARTIN und A. WHITE:
Histamin releas in the dog after leukocyte lysate
injections.
Infect. Immun. 4, 228-231 (1971).
- KREZNER, L.T. und T.T. PFEIFFER:
Identification of substances interfering with the fluorometric determination of brain histamine.
Biochem. Pharmacol. 15, 197-200 (1966).
- KRÜGER, H.W.:
Anaphylaktischer Schock nach Epontol-Narkosen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 37-40 (1970).
- LANGREHR, D.:
Endoanästhetische Wirkungen von Propanidid und ihre Bedeutung für das Verhalten von Kreislauf und Atmung.
In: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxylessäurederivat Propanidid (Epontol^R).
Anaesth. Wiederbel. 4, 239-247 (1965).

LANGREHR, D.:

Pharmakologie und klinische Anwendung des Ultrakurz-narkotikums Epontol.
Coll. Anaesthesiol., Wildeshausen, Bayer Pharmabüro
Bremen, S. 1-24 (1968).

LAWRIE, J.H., G.M.R. SMITH und A.P.M. FORREST:

The histamine-infusions-test.
Lancet I-2, 270 (1964).

LECOMPTE, J.:

Liberation of endogenous histamine in man.
J. Allergie 28, 102-112 (1957).

LEMPINEN, M., K. SALMENKIVI und A. SIVULA:

Orthotopic liver transplantation in the pig.
Acta chir. scand. 137, 265-170 (1971).

LENNARTZ, E., M. ZINDLER und G. HEPFER:

Vergleichende tierexperimentelle Untersuchung des
der Herz- und Kreislaufdynamik von Ketaminen, Propa-
nidid und Baytinal.
Anaesthesist 19, 252-257 (1970).

LIL, T.S., E. STRUCK, E.U. HOMOTH, J. NITSCHKE, V. TOTOVIC,
P. TAUBER und H. HAMELMANN:

Vierstündige Konservierung der Schweineleber durch ein-
fache Hypothermie. Transplantation und biochemische Befunde.
Z. ges. exp. Med. 155, 211-224 (1971).

LINDAHL, K.M.:

The histamine methylating enzyme system in liver.
Acta Physiol. Scand. 49, 114-138 (1960).

LINDELL, S.E. und K. VISKE:

A note on the distribution of (¹⁴C)-histamine added to blood.
Brit. J. Pharmacol. 17, 113-136 (1961).

LORENZ, W.:

Histamin und Histidindecaboxylase im Zentralnervensystem
und oberen Verdauungstrakt.
Dissertation Univ. München 1965.

LORENZ, W., G. HAUELSACK, M. HUTZEL und E. WERLE:

Speichelsekretion nach Pilocarpin, Physostigmin und
Histamin und ihre Hemmung durch Antihistaminika.
Naunyn-Schmiede. Arch. Pharmak. exp. Path. 257, 309 (1967).

LORENZ, W., K. PFLEGER und E. WERLE:

Histamin und Histidindecaboxylasen im oberen Verdauungs-
trakt von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Ratte.
Arch. Pharmak. exp. Path. 258, 150 (1967).

- LORENZ, W. und K. PFLEGER:
Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin.
im Magen.
Klin. Wschr. 46, 57 (1968).
- LORENZ, W., St. HEITLAND, E. WERLE, A. SCHAUER und H. CASTPAR:
Histamin in Speicheldrüsen, Tinsillen und Thymus und
adaptative Histaminbildung in der Glandula submaxillaris.
Naunyn-Schmied. Arch. Pharmak. exp. Path. 259, 319 (1968a).
- LORENZ, W., G. HAUBENSAK, M. HUTZEL und E. WERLE:
Histaminliberierung in Glandula submaxillaris und Pankres
durch Parasympathicomimetica, Peptidhormone, Histamin
und Mepyramin.
Naunyn-Schmied. Arch. Pharmak. exp. Path. 260, 416 (1968b).
- LORENZ, W., H. HAENDLE, G. HAUBENSAK und E. WERLE:
Die Histamin- und Kallikreinsekretion der Speicheldrüsen.
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 349, 925 (1968c).
- LORENZ, W., St. HALBACH und E. WERLE:
Specific histidine decarboxylase in the gastric mucosa
of man and other mammals: determination, location and
properties.
Biochem. Pharmacol. 18, 2625 (1969).
- LORENZ, W., A. SCHAUER, St. HALBACH, R. CALVOER und E. WERLE:
Biochemical and histochemical studies in the distribu-
tion of histamine in the digestive tract of man, dog
and other mammals.
Naunyn-Schmied. Arch. Pharmak. exp. Path. 265, 81 (1969).
- LORENZ, W., A. SCHAUER, St. HALBACH, E. MATEKJA und E. WERLE:
Biochemical and histochemical studies on histamine in
the digestive tract: distribution in different chordates
and cellular stores in the dog.
Naunyn-Schmied. Arch. Pharmak. exp. Path. 264, 274 (1969b).
- LORENZ, W. und E. WERLE:
Inhibition of the salivary secretion by antihistaminic
drugs and the question of a physiological role of histamine
in the submaxillary and parotid gland.
Abstr. 4th Intern. Congr. on Pharmacol., Basle, p. 363
(1969).
- LORENZ, W., St. HALBACH, M. GERANT und E. WERLE:
Specific histidine decarboxylases in the gastric mucosa
of man and other mammals: determination, location and
properties.
Biochem. Pharm. Vol. 18, pp 2625-2637 (1969).

LORENZ, W. und E. WERLE:

Metabolic pathways of histamine and histidine decarboxylases.

Internat. Encyclopedia of Pharmacol. and Therap., Oxford, Pergamon Press (1969).

LORENZ, W., H. BARTH und E. WERLE:

Histamine and histamine methyltransferase in the gastric mucosa of man, pig, dog and cow.

Naunyn-Schmied. Arch. Pharm. exp. Path. 267, 421 (1970).

LORENZ, W., L. BENESCH, H. BARTH, E. MATEKJA, R. MEYER, J. KUSCHE, M. HUTZEL und E. WERLE:

Fluorometric assay of histamine in tissues and body fluids: Choise of the purification procedure and identification in the nanigram range.

Z. Anal. Chem. 252, 94 (1970a).

LORENZ, W., H. BARTH, J. KUSCHE, H.J. REIMANN, A. SCHMAL, E. MATEKJA, Ch. MATHIAS, M. HUTZEL und E. WERLE:

Histamine in the pig. Determination, distribution, release and pharmacological actions.

Europ. J. Pharmacol. 14, 155-175 (1971).

LORENZ, W., A. HUHND, J. KUSCHE, H. BARTH, G. HAUBENSAK, M. HUTZEL, A. SCHMAL, M. GERANT, A. WÄCHTER, E. MATEKJA, H. HAHN und E. WERLE:

Histamine and salivary secretion.

Symp. on Histamine, Lodz, Poland 2. - 8.8.1971,

XXV. World Congress on Physiologie.

LORENZ, W., A. SCHAUER und H.J. REIMANN:

Biochemical and histochemical studies on the histamine stores in the pig. Biochemische und histochemische Untersuchungen über die Histaminspeicher beim Schwein.

Naunyn-Schmied. Arch. Pharmak. 269, 416 (1971).

LORENZ, W., R. MEYER, A. DOENICKE, A. SCHMAL, H.J. REIMANN, M. HUTZEL und E. WERLE:

On the species specificity of the histamine release from mast cell stores by Cremophor El. Zur Speziespezifität der Histaminfreisetzung aus Mastzellspeichern durch Cremophor El.

Naunyn-Schmied. Arch. Pharmak. 269, 417 (1971).

LORENZ, W., A. DOENICKE, R. MEYER, H.J. REIMANN, J. KUSCHE, H. BARTH, H. GEESING, M. HUTZEL und B. WEISSENBACHER:

An improved method for the determination of histamine release in man: Its application in studies with propanidid and thiopentone.

Europ. J. Pharmacol. 19, 180-190 (1972).

- LORENZ, W., A. DOENICKE, R. MEYER, H.J. REIMANN, J. KUSCHE,
H. BARTH, E. GIESING, M. HUTZEL und B. WEISSBACHLER:
Histamine release in man by propanidid and thiopentone:
Pharmacological effects and clinical consequences.
Brit. J. Anaesth. 44, 355-369 (1972).
- MacINTOSH, F.C. und W.D.M. PATON:
The liberation of histamine by certain organic bases.
Physiol. (London) 109, 190 (1949).
- MANZ, R. und G. FRANK:
Zur Frage allergischer Reaktionen nach Epontol.
Anaesthesist 18, 223 (1969).
- MARKOWITZ, J. und A.M. RAPPAPORT:
The hepatic artery.
Physiol. Rev. 31, 188 (1951).
- MATHEWS, K.P. und P.M. PAN:
Postexercise hyperhistaminemia, dermographia and wheezing.
Ann. Intern. Med. 72, 241-249 (1970).
- MCDOWELL, S.A. und R.S.J. CLARKE:
A clinical comparason of pancuronium with tubocurarine.
Anaesthesia 24, 581 (1969).
- MESSMER, K., W. LORENZ, H. HAENDLE, W.P. KLÖVEKORN und M. HUTZEL:
Acute hypotension and histamine liberation following rapid
infusion of plasma substitutes in dogs.
Europ. Surg. Res. 1, 188 (1969).
- MESSMER, K.:
Special aspects of liver circulation, in: Possibilities
of liver replacement.
Intern. Symp. in Salzburg , pp. 11-24 (1970).
- MESSMER, K., W. LORENZ, H. HAENDLE, W.P. KLÖVEKORN und M. HUTZEL:
Histamine release as cause of acute hypotension following
rapid colloid infusion.
Arch. Eptl. Pathol. Pharmacol. 267, 433 (1970).
- MICHEL, C.F.:
Die Anwendung von Propanidid in der Gynäkologie, in:
Die intravenöse Kurznaarkose mit dem neuen Phenoxyl-
essigsäurederivat Propanidid (Epontol^R).
Anaesthe. Wiederbel. 4, 225-226 (1965).

MICHAELSON, J.A. und P.Z. COFFMANN:

Histamine and spermidine in tissues of the guinea pig.
Biochem. Pharmacol. 16, 1636 (1967).

MIKAELOFF, Ph. und R.Y. CALNE:

Progress in liver transplantation.
Progr. Surg. 7, 235 (1969).

MILLER, R.L., C. MCCORD, M. SANDA, H.R. BOURNE und K.L. MELMON:

Application of the enzymatic double isotope dilution
assay for the study of histamine in plasma.
J. Pharmacol. exp. Therp. 175, 228-234 (1970).

MITCHELL, R.G. und R. CASS:

Histamine and 5-hydroxytryptamine in the blood of in-
fants and children.
J. Clin. Invest. 38, 595-604 (1959).

MITCHELL, R.G., P.J. NEWMAN, D. MacGILLIVRAY und B.B. CLARK:

Evaluation of histamine liberator activity illustrated
by a thiophanium compound.
Fed. Proc. 10, 325 (1951).

MONGAR, J.L. und H.O. SCHILD:

Inhibition of histamine release in anaphylaxis
Nature (London) 176, 163 (1955).

MONDOVI, B., M.T. COSTA, A. FINAZZI AGRO und G. ROTILIO:

Pyrdoxal phosphate as a prosthetic group of pig kidney
diamine oxidase.
Arch. Biochem. Biophys. 119, 373-381 (1967).

MONDOVI, B., G. ROTILIO, A. FINAZZI und A. SCIOSCIA-SANTORO:

Purification of pig-kidney diamine oxydase and its oxden-
tity with histaminase.
Biochem. J. 91, 408 (1964).

MONGAR, J.L.:

Measurement of histamine-releasing activity.
In: Ciba foundation Symp. on Histamine, Wolstenholme,
G.E.W. und C.M. O'Connor (eds), S.A. Churchill, London
1956, p. 74-91.

MOON, H.W., N.O. NIELSEN und T.T. KRAMER:

Experimental enteric colibacillosis of the new born pig:
histopathology of the small intestine and changes in plasma
electrolytes.
Am. J. Vet. Res. 31, 103 (1970).

MOORE, J.E. und G.W. JAMES:

A simple direct method for absolute basophil leucocyte
count.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 83, 601 (1953).

- MOORE, R.H.:
Drug eruption after sodium pentothal.
Brit. med. J. II, 209 (1946).
- MURPHY, P.:
Histamin in anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 34, 397-409 (1962).
- NASMYTH, P.A. und H.C. STEWARD:
The release of histamine by opium alcaloids.
J. Physiol. (London) 111, 190 (1950).
- OJERS, F., C.A. HOLME und C.A. DRAGSTEDT:
The relation of the liver histamine to anaphylactic shock in dogs.
J. Pharmacol. Exp. Therp. 73, 33 (1941).
- PATON, W.D.M.:
The mechanism of histamine release.
Sympos. on Histamin, Churchill, p. 59-73 (1956).
- PATON, W.D.M.:
Histamine release by compounds of simple chemical structure.
Pharmacol. Rev. 9, 269-328 (1957).
- PATON, W.D.M.:
The effect of muscle relaxans other than muscular relaxation.
Anaesthesiol. 20, 453-463 (1959).
- PAYNE, J.P.:
Histamine release during controlled hypotension with arfonad.
Proc. World Congr. Anesthesiology p. 180 (1955).
- RADWAY, P.A.:
Allergic and anaphylactic reactions, decrease in blood pressure after propanidid.
Acta Anaesth. Scand., Supp. 17, 80 (1965).
- RANADIVE, N.S. und C.G. COCHRANE:
Mechanism of histamine release from mast cells by cationic protein from neutrophil lysosomes.
J. Immunol. 106, 506-516 (1971).
- RILEY, J.F. und G.B. WEST:
The presence of histamine in tissue mast cells.
J. Physiol. (London) 120, 528 (1953).
- RILEY, J.F. und G.B. WEST:
A binding site for histamine in dog pyloric mucosa.
Experientia (Basel) 12, 153 (1956).

- ROCHA e SILVA, M.:
Histamine and antihistaminics,
in: Handbook of exp. Pharm. (1966a).
- ROCHA e SILVA, M.:
Action of histamine upon the circulation apparatur,
in: Handbook of exp. Pharm. (Springer, Berlin, 1966),
pp. 238-293, Vol. 18/1 eds O. Eichler and A. Farah.
- ROMEIS, B.:
Mikroskopische Technik.
R. Oldenbourg-Verlag München 1968.
- ROTHSCHILD, A.M.:
Histamine release by basic compounds.
Handbook exp. Pharm. Vol. 18, 1, p. 386 (1966),
Springer Verlag.
- SALEM, M.R., G. KING und A.A. EL ETR:
Histamine release following intravenous injection of
d-tubocurarine.
Anaesthesiol. 29, 380 (1968).
- SALTER, W.T. und M.L. WHITE:
Morphine sensitivity.
Anaesthesiol. 10, 553 (1949).
- SCHAUER, A.:
The mast cell.
Veröffentl. morphol. Path, Vol. 68, p. 70-71,
G. Fischer, Stuttgart 1964.
- SHINOHARA, S. und A. INAMOTO:
zit. nach Anesthesiology 27, 353 (1966).
A statistical study to bronchospasm (Japanese).
Jap. J. Anaesthesiol. 14, 612 (1965).
- SHORE, P.A., A. BURKHALTER und V.H. COHN jr.:
A method for the fluorometric assay of histamine
in tissues.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 182 (1956).
- SHORR, E., B.W. ZWEIFACH und R.F. FURCHGOTT:
On the occurrence, sites and modes of origin and
destruction; of principles affecting the compensatory
vascular mechanisms in experimental shock.
Science 102, 489-498 (1945).
- SMITH, N.L.:
Histamine release by suxamethonium.
Anaesthesia 12, 293 (1957).

- SNEDECOR, G.W. und W.G. COCHRAN:
Statistical methods.
Iowa State University Press Am., p. 62 (1967).
- SNIPER, W.:
The estimation and comparison of histamine release
by muscle release relaxans in man.
Brit. J. Anaesth. 24, 232 (1952).
- SOGA, D. und A. BEER:
Persönliche Mitteilungen (1971).
- STARZL, T.E., H.A. KAUPP, D.R. BROCK, R.E. LAZARUS und
R.V. JOHNSON:
Reconstructive problems in canine liver homotransplanta-
tion with special reference to the postoperative role
of hepatic venous flow.
Surg. Gynec. Obstet. 111, 733-743 (1960).
- STRUNK, H.A.:
Reaction to thiopental.
Anesth. 23, 271 (1962).
- SUBPAMANIAN, V., J. McLOOD und H. GANS:
Effect of extracorporeal circulation on reticuloendo-
thelial function (I).
Surgery 64, 775-784 (1968).
- TERBLANCHE, J., J.H. PEACOCK, K.E.F. HOLBS, A.C. HUNT,
J. BOWES, E.J. TIERRIS, D.B. PALMER und T.E. BLECHER:
Orthotopic liver homotransplantation: An experimental
study in the unmodified pig.
S.A. Medical J. 42, 486 (1968).
- TERBLANCHE, T., H. SPILG, D. DENT und S.J. SAUNDERS:
Gastric ulceration complicating liver transplantation
in the pig.
Abstr. Vith World Congr. Gastroenterol., Kopenhagen
1970, p. 1.
- TERBLANCHL, J., J.H. PEACOCK, J. BOWLES und K.E.F. HOLBS:
The technique of orthotopic liver homotransplantation
in the pig.
J. Surg. Res. 8, 151-160 (1968).
- THOMPSON, W.L. und R.P. WALTON:
Elevation of plasma histamine levels in the dog following
administration of muscle relaxans, opiates and macro-
molecular polymers.
J. Pharmacol. exp. Therp. 143, 131-135 (1963).

THOMPSON, W.J.:

The effect of induction of anaesthesia on peripheral haemodynamics.

Erit. J. Anaesth. 39, 210-214 (1967).

THOUVENOT, J. und E.P. FARICHAUX:

Libération d'histamine par la muqueuse d'estomac isolée et perfusée de pore.

Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris) 155, 603 (1961).

WERLE, E. und H. ZEISEBERGER:

Über das Histamin der Magenschleimhaut.

Klin. Wschr. 30, 45 (1952).

WERLE, E. und W. LORENZ:

Histamin und Histidindecaboxylase in Speicheldrüsen und Magengewebe.

Z. physiol. Chem. 338, 251 (1964).

WERLE, E. und W. LORENZ:

Histamin und Histidindecaboxylasen in Schilddrüsen und Thymus.

Biochem. Pharmacol. 15, 1059 (1966).

WERLE, E. und W. LORENZ:

The antikinin action of some antihistaminic drugs on the isolated guinea-pig ileum, rat uterus and blood pressure of the anesthetized dog.

Advan. exp. Biol. Med. 8, 447 (1970).

WEST, G.B.:

Tissue mast cells and tissue amines.

J. Pharmacol. 11, 513 (1959).

WICKSELL, F.:

Observations on histamine and histaminolysis in pregnancy.

Acta Physiol. Scand. 17, 395-415 (1949).

WIRTH, W. und F. HOFFMEISTER:

Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid.

In: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenyl-essigsäurederivat Propanidid (Epontol).

Anaesth. Wiederbel. 4, 17-47 (1965).

ZIMMERMANN, F.E., E. FISCHER, W. BRAUN, K.H. REHFELD, P.

BANNERT, R. DILRKESMANN und D. SEITZ:

Untersuchungen bei isolierter Leberperfusion, Organkonservierung und temporärem extrakorporalem Leberersatz des Menschen, in: Possibilities of liver replacement.

Intern. Symp. Salzburg (1970) (Urban u. Schwarzenberg, München, pp. 162-177.

ZINDLER, M.:

General tolerance of propanidid.

Acta anaesth. Scand., Suppl. 17, 75-76 (1965).

ZINDLER, M.:

Kurznarkosen mit Propanidid (Epontol^R).

Langenb. Arch. klin. Chir. 319, 1103-1109 (1967).

Herrn Prof. Dr. med. Wilfried Lorenz, meinem Doktorvater, danke ich für die Überlassung des Themas, für seinen stets hilfreichen Rat, seine begeisternd mitreißende und anspornend belehrende wissenschaftliche Anleitung und Förderung.

Mein Dank gilt weiterhin den Mitarbeitern der Abteilung, insbesondere Herrn Anton Schmal, für die freundschaftliche Mithilfe und Unterstützung bei dieser Arbeit.

Ferner danke ich den Herren Professoren Dr. med. Dr. phil. E. Werle, Dr. med. A. Schauer, Dr. med. A. Doe-
nicke und Dr. med. P. Schmitz-Moormann für die mir zuteil gewordene Hilfe.

L e b e n s l a u f

Am 2.4.1943 wurde ich in Rastenburg/Ostpreußen als Sohn der Eheleute Elsa und Otto Reimann geboren.

Ab 1950 besuchte ich die Grundschule in Berenbostel/Hannover, wechselte dann in das Gymnasium in Wunstorf und legte 1963 in Elze/Hannover die Reifeprüfung ab.

Krankheit und Studium der Naturwissenschaft und Psychologie verzögerten das Studium der Medizin, das ich 1965 in München begann und am 15.12.1971 dort erfolgreich beenden konnte.

Während der klinischen Semester erhielt ich eine Doktorarbeit am Institut für klinische Chemie und klinische Biochemie (Direktor: Dr. Dr. E. Werle) bei Dr. W. Lorenz.

Nach meinem Examen nahm ich das Angebot von Prof. Lorenz an, nach Marburg an sein Institut zu kommen.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich in Marburg ab an der Chirurgischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann) und an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. D. Klaus) und erhielt die Approbation als Arzt am 1.1.1972.

Ende 1971 heiratete ich meine Kollegin Antje von Rühnd.

Meine akademischen Lehrer an der Maximilians-Universität in München waren die Herren Professoren und Dozenten:

Autrum, Aschoff, Bachmann, Bahdmann, Betke, Bodechtel, Braunbehrens, Brauner, Braun-Falco, Bücher, Büngeler, Dane, Dannenberg, Deetjen, Dingler, Dittmar, Döring, Dziallas, Eder, Eisenburg, Eyer, Faessler, Felix, Fickentscher, Forell, Frick, Fruhmann, Gaspar, Goerke, Grill, Hauck, Heiss, Henn, Herrmann, Herz, Holle, Hug, Huisgen, Jahrmärker, Jungwirth, Kaess, Karl, Kiese, Koepchen, Kramer, Kurz, Lange, von Lanz, Liebhardt, Lissner, Lund, Marguth, Mayet, Meister, Meyer, Moll, Niemer, Oberniedermeyer, Pache, Penning, Pette, Rabes, Rudolph, Schauer, Schierz, Schmidt, W., Schwarz, Seitz, Semm, Spann, Spiess, Stehr, Stich, Stochdorph, Trummers, Ulbrecht, Ungerecht, Waibl, Wallraff, Welsch, Werle, Wetzstein, Wiberg, Wieland, Witt, Zenker.

